UNIVERSITE DE PARIS VII
FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

No 148

Année 1975 n°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

par

Madame LE JEUNE née JAMAULT Monique

le 16 Mars 1947

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE PULMONAIRE A PROPOS D'UN CAS AVEC ETUDE ULTRASTRUCTURALE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

Président de thèse : Monsieur le Professeur TURIAF

U N I V E R S I T E D E P A R I S VII

FACULTE DE MEDECINE LARIBOISIERE - SAINT LOUIS

Année I975 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Madame LE JEUNE née JAMAULT Monique

le I6 Mars I947

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE PULMONAIRE A PROPOS D'UN CAS AVEC ETUDE ULTRASTRUCTURALE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

President de thèse: Monsieur le Professeur TURIAF.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-LARIBOISIÈRE-SAINT-LOUIS

HÔPITAL LARIBOISIERE
2, RUE AMBROISE PARÉ
75010 PARIS

HÔPITAL FERNAND WIDAL
200, RUE DU FG SAINT-DENIS
75010 PARIS

HÔPITAL SAINT-LAZARE
107, RUE DU FG SAINT DENIS
75010 PARIS

HÔPITAL SAINT-LOUIS
2, PLACE DU DR ALFRED FOURNIER
75010 PARIS

HÔPITAL HÉROLD
2, PLACE RHIN ET DANUBE
75019 PARIS

Doyens Honoraires : Professeurs J. BERNARD - JJ. BERNIER

Professeurs Honoraires : M. AUBRY - C. LAUNEY - R. WORMS - A. DJOURNO

Doyen : Professeur E. FOURNIER

Professeurs

Médecine Interne

Daniel KUNTZ	Professeur Agrégé
Jacques ROUFFY	Professeur Agrégé

Thérapeutique

Michel LAMOTTE	Profes. titulaire
Jean-Marc SEGRESTAA	Prof. Agrégé
Charles CAULIN	Prof. Agrégé
Chantal BISMUTH	Prof. Agrégé

Radiologie

Maurice LAVAL-JEANTET	Prof. Agrégé
Norbert VASILE	Prof. Agrégé
René DJINDJIAN	Prof. Associé

Cardiologie

Yves BOUVRAIN	Prof. Titulaire
Jean-Jacques WELTI	Prof. Titulaire
Robert SLAMA	Prof. Agrégé
Gilbert MOTTE	Prof. Agrégé

Endocrinologie

Jean CANIVET	Prof. Titulaire
Gérard CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Rhumatologie

Stanislas DE SEZE	Prof. Titulaire
Marcel KAHN	Prof. Agrégé
Antoine DRYLL	Prof. Agrégé
Antoine RYCKEWAERT	Prof. Agrégé

Hépato-Gastro-entérologie

Jean-Jacques BERNIER	Prof. Titulaire
Jean-Pierre FERRIER	Prof. Agrégé
Jean-Claude RAMBAUD	Prof. Agrégé

Pneumologie

Lucien ISRAEL	Prof. sans Chair

Dermatologie

Robert DEGOS	Prof. titulaire
Jean CIVATTE	
Stéphane BELAICH	Prof. Agrégé
Félix DUPERRAT	Prof. Titulaire
Antoine Puissant	Prof. Agrégé

Neurologie

Bernard PEPIN	Prof. sans Chair

Psychiatrie Adulte

Antoine GORCEIX	Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

Michel DUGAS	Prof. Agrégé

Pédiatrie

Henri LESTRADET	Prof. Sans Chair
Bernard LABRUNE	Prof. Agrégé
Jean-Marie DESBOIS	Prof. Agrégé

Chirurgie générale

Jean PERROTIN	Prof. Titulaire
Pierre HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé
Michel CELERIER	Prof. Agrégé

Chirurgie plastique

Claude DUFOURMENTEL	Prof. Associé
Pierre BANZET	Prof. Agrégé

Chirurgie orthopédique

Jacques WITVOET	Prof. Agrégé

.../

Neuro-Chirurgie

aymond HOUDARD	Prof. Titulaire
ean COPHIGNON	Prof. Agrégé
lain REY	Prof. Agrégé

Gynécologie

aul MORIN	Prof. Titulaire
hilippe ENGELMANN	Prof. Agrégé

O.R.L.

aul PIALOUX	Prof. Titulaire
eorges FREYSS	Prof. Agrégé

Histologie

acques LAVEDAN	Prof.sans Chaire
lichel MAILLET	Prof. Agrégé
laude BOUTON	Délégué M.C.A.

Biophysique

lichel BURGEAT	Prof. de Physique médic.
lichel DUVELLEROY	Prof. Agrégé
von GRALL	Prof. Agrégé

Biochimie

oland BOURRILLON	Prof. Titulaire
ierre TIOLLAIS	Prof. Agrégé
ves GOUSSAULT	Prof. Agrégé

Physiologie

ndrée TEILLAC	Prof. sans Chaire
ean-Paul MARTINEAUD	Prof.sans Chaire
ubert MAMO	Prof.sans Chaire

Pharmacologie

aul LECHAT	Prof. Titulaire

Bactériologie

vonne PEROL	Prof. Agrégée

Parasitologie

lichel LARIVIERE	Prof. Titulaire

Anatomie Pathologique

Jean ROUJEAU	Prof. Titulaire
Nouredine CHELLOUL	Prof. Agrégé
Annie GALIAN	Prof. Agrégée

Anesthésiologie

Jean-François MONTAGNE	Prof. Agrégé
Ernest ECHTER	Prof. Agrégé

Médecine Légale

Etienne FOURNIER	Prof. Titulaire

Médecine du Travail

Marie-Louise EFTHYMIOU	Prof. Agrégée

Toxicologie

Michel GAULTIER	Prof. Titulaire
Pierre GERVAIS	Prof. Agrégé

Radio-Isotopie

Yves NAJEAN	Prof. Sans Chaire

Immunologie

Maxime SELIGMANN	Prof. Titulaire
Jean DAUSSET	Prof. Titulaire
Jacques COLOMBANI	Prof. Agrégé
Jacques HORS	Prof. Agrégé

Hématologie

Michel BOIRON	Prof. Titulaire
Jean BERNARD	Prof. Titulaire
Claude JACQUILLAT	Prof. Agrégé
Gérard SCHAISON	Prof. Agrégé
Georges FLANDRIN	Prof. Agrégé
Jacques CAEN	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

Pierre MERKLEN	Prof. Titulaire
François COTTENOT	Prof.sans Chaire

Anatomie et Organogenèse

Jean-Pierre LASSAU	Prof. Agrégé

A MA MERE

A MON MARI

A MA FILLE

A mon beau - père, Monsieur Jacques Houssemand, grâce à qui j'ai pu faire mes études de Médecine. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus profonde et de ma plus affectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé TURIAF

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider cette thèse.
En témoignage de mon profond respect.

A Mademoiselle le Docteur RENIE

qui m'a inspiré ce travail et dont l'extrême gentillesse m'a précieusement aidé au cours de ces dernières années.
Qu'elle trouve ici l'expression de ma très sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur BASSET

qui a eu la gentillesse de m'aider de ses précieux conseils.
Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

La protéinose alvéolaire pulmonaire fut décrite pour la première fois en I958 par Rosen, Castelman et Liebow qui basaient leurs constatations sur l'étude de 27 cas dont le plus ancien remontait à I953.

Cette maladie dont le diagnostic se fait sur la biopsie pulmonaire, est caractérisée histologiquement par la présence dans la lumière alvéolaire, d'une substance "protéinacée" amorphe, d'aspect plus ou moins granuleux, fortement PAS positive. Cet encombrement alvéolaire contraste avec l'intégrité des cloisons alvéolaires, dont les lésions tardives ne sont décelables qu'en microscopie électronique.

Cliniquement, cette maladie évolue le plus souvent sous la forme d'une affection pulmonaire chronique, fatale dans environ un tiers des cas.

D'autres cas de cette maladie furent rapportés depuis lors. La première observation française est due à Depierre, Delarue, Abelanet et coll. en I962. Dans la même année, Brun et coll. rapportent le cas d'une protéinose alvéolaire mortelle chez un homme de 72 ans, cette fois associée à une fibrose pulmonaire importante. En I964, Moretti, Léger et coll. publient le seul cas jusqu'à ce jour de "protéinose" alvéolaire à forme suffocante et à extension pluriviscérale, entrainant la mort du malade en deux mois. En I966, Turiaf J., Chabot J., Basset F., Gay J., et Fourestier M., portent à notre connaissance le cas d'une protéinose à évolution spontanément résolutive après biopsie pulmonaire. En I967, Grall F., et coll. publient une observation semblable. En I969, Miech et coll. rapportent une observation de protéinose avec mise en évidence d'un anticorps anti - poumon.

Des travaux plus récents, réalisés tant en France qu'à l'étranger, apportent des données nouvelles sur cette mystérieuse maladie. Ces travaux portent sur:

- Les etudes en microscopie électronique réalisées sur le parenchyme pulmonaire anormal
- Les études comparatives en microscopie électronique entre la protéinose alvéolaire et les aspects pseudo - protéinacés.
- L'étude en microscopie électronique des lésions pulmonaires obtenues expérimentalement chez le rat par inhalation d'atmosphère empoussiéré par des substances diverses (quartz, feldspath).

- Les études histo - chimiques réalisées sur la substance protéinacée présente dans les poumons atteints de protéinose. Ces études s'appuient sur les analyses chimiques, sur l'électrophorèse et sur les techniques d'immunofluorescence.

- Enfin, les études histo - chimiques et biochimiques réalisées sur le liquide obtenu par lavage des poumons de ces malades.

Toutes ces études ont le mérite de montrer que cette accumulation de substance protéinacée dans les alvéoles pulmonaires de poumons atteints de protéinose peut s'observer également en tant que lésion satellite d'une autre affection pulmonaire ainsi que dans le cadre d'une maladie avec déficit immunitaire.

Il semblerait donc que l'hypothèse émise par Rosen lors de la première description de cette maladie, à savoir qu'il s'agirait d'une modalité réactionnelle du poumon apparaissant lors d'agressions d'origines diverses, tendrait à se confirmer.

OBSERVATION

Monsieur H... Claude, agé de 40 ans, grand sportif, travaillant à la confection de pneumatiques, est hospitalisé à l'Hopital d'Eaubonne, dans le service du Docteur O. Renié, le 24/5/I971.

Le début de la maladie remonte au mois de Janvier I971 et se traduit par un épisode pulmonaire aigu fébrile, avec myalgies, douleurs thoraciques, anorexie et amaigrissement. Il existe alors peu de toux, mais sans expecto - ration.

En Fevrier 7I, nouvel épisode pulmonaire aigu fébrile entrainant un examen radiographique qui montre un aspect réticulo - nodulaire du tiers moyen du champ pulmonaire gauche.

Nous n'avons aucune notion du traitement institué lors de ces deux episodes.

C'est en Mai I971, que devant la persistance de l'image pulmonaire anormale, le malade est hospitalisé en vue d'examens complémentaires.
A l'entrée dans le service, le malade est en bon état général, mais présente une dyspnée d'effort dont l'apparition remonte au mois de Mars. Il n'y a pas de cyanose; on ne retrouve pas d'hippocratisme digital.L'examen clinique ne montre rien de particulier, notamment au niveau de l'auscultation pulmonaire. La radiographie montre une opacité micro - nodulaire avec quelques nodules confluents de la partie moyenne du champ gauche. L'aspect est inchangé par rapport à l'image de Février. Les tomographies viennent confirmer cet aspect micro - nodulaire, mais montrent qu'il n'existe pas d'adénopathie médiastinale.

La tuberculose est rapidement éliminée:

- la V S est normale
- les tests tuberculiniques sont négatifs
- les recherches de BAAR par tubages sont négatives

Les épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées montrent une fonction ventilatoire strictement normale.

Les valeurs sont les suivantes:

C. V.	3,990 l	théorique:	3,950 l
V. R.	I,350 l	"	I,450 l
C. P. T.	5,340 l	"	5,400 l
V. R./C. P. T.	25%		
V E M S	3,000 l	"	2,950 l
V E M S/ C.V	76%		

Les gaz du sang montrent les valeurs suivantes:

PaC02	40 mm Hg
Sa02	97%
P. H	7,39
R. A	18 meq

L'épreuve de diffusion à l'oxyde de carbone montre un transfert du CO diminué à 77% de la normale, portant essentiellement sur le facteur de membrane (43,5%)

La bronchoscopie effectuée le 28 Mai I971 est normale; la biopsie de carène n'apporte aucun élément diagnostic.

On envisage alors plusieurs diagnostics:

- Une maladie de Besnier - Boeck - Schaumann, d'autant que les tests tuberculiniques sont négatifs. Mais, l'unilatéralité des lésions, l'absence d'adénopathies médiastinales cadrent mal avec cette affection. Néanmoins, un test de Kveim et une biopsie de Daniels sont pratiqués, mais viendront infirmer ce diagnostic.

- L'interrogatoire permet d'éliminer une exposition à un risque pneumoconiotique

- Une néoplasie alvéolaire. Mais le relativement bon état général et surtout la bronchoscopie et la biopsie de carène normales eliminent ce diagnostic.

-Le seul antécédent pathologique du malade fait évoquer une maladie de Goodpasture. En effet, en I963, ce malade fait une pyélo - néphrite staphylococcique avec néphrite interstitielle. Mais, malgré la présence d'une discrète albuminurie, un bilan rénal approfondi montre la stabilité des lésions de néphrite et ce diagnostic est à son tour éliminé.

Malgré l'absence de diagnostic, le malade sort sans traitement, mais sous surveillance médicale régulière.

En Aout 7I, nouvelle hospitalisation pour épisode aigu fébrile.

La radiographie montre alors une extension des lésions à la base droite.
Une nouvelle bronchoscopie avec biopsie est à nouveau normale.
La scintigraphie pulmonaire est normale.
La recherche de cellules de Hargraves, de facteur de Haserick, et d'anticorps anti - DPN est négative.
La recherche d'arcs de précipitines contre aspergillus fumigatus est négative.

Le malade sort, et en Octobre, une radiographie de contrôle montre une importante régression des images du champ pulmonaire gauche, alors que les lésions de la base droite restent stables.

En Novembre, nouvelle hospitalisation dans le service pour bilan. La radiographie montre une majoration de l'image de la base droite alors que le nettoyage du poumon gauche est pratiquement acquis. Ceci correspond à une amélioration de l'état général du malade et à une quasi disparition de la dyspnée d'effort.

En Décembre, nouvel épisode aigu fébrile, traité cette fois, par antibiothérapie non spécifique.

En Fevrier 1972, devant la persistance de cette image radiologique, caractérisée depuis un an par une alternance de nettoyages et d'apparition de nouveaux foyers, une biopsie pulmonaire est décidée. En vue d'un nouveau bilan complet, le malade est alors hospitalisé dans le service du Professeur Turiaf. La biopsie pulmonaire donne le résultat histologique suivant:
" Alvéoles remplis presque en totalité par une substance tantôt compacte, tantôt granuleuse, fortement PAS positive. Cette substance est pauvre en éléments figurés; il n'existe que quelques groupes de macrophages de type spumeux.
Les parois alvéolaires sont tantôt minces, tantôt épaissies selon les régions et on y observe une différenciation cubique de leur épithélium, ainsi que de fréquentes inclusions intra - nucléaires. Le cytoplasme de ces cellules alvéolaires est plus fortement PAS positif qu'il n'est habituel." (F. Basset)

Il s'agit donc d'une protéinose alvéolaire pulmonaire.

Le traitement institué est: instillations intra - bronchiques d'héparine
puis aérosols de Mucomyst
enfin, corticoïdes sous forme de Triamci - nolone, qui seront poursuivis jusqu'en Août 1973, soit environ 18 mois.

L'évolution jusqu'à la période actuelle est faite d'améliorations

abrégées par de nouvelles poussées fébriles annonçant une aggravation tant radiologique que clinique.

Au cours de l'année I974, l'état général du malade s'améliore: la cyanose est moins marquée, la dyspnée d'effort diminue. Il n'y a pas d'hippocratisme digital. Le nettoyage quasi total du champ pulmonaire droit a fait récuser un lavage pulmonaire envisagé auparavant.

Actuellement, en Février I975, le malade présente une nouvelle poussée de sa maladie s'accompagnant d'une nouvelle altération de l'état général avec cyanose et dyspnée d'effort accrue.

Les autres examens complémentaires montrent:

- La numération - formule - sanguine montre une discrète polyglobulie, reflet de l'insuffisance respiratoire, mais, la formule sanguine est normale.

- Electrophorèse des protides:

protides	67g/l
albumine	33,6 g/l
alpha I	4 g/l
alpha 2	6,7 g/l
bêta	I0,7 g/l
gamma	I2 g/l

- Immuno - electrophorèse:

Ig normale

Haptoglobine augmentée

Albumine diminuée

Pas de protéine anormale.

ETUDE GENERALE DE LA MALADIE

I/ Le tableau clinique est peu caractéristique:

- Il peut n'y avoir aucun signe clinique et c'est alors la découverte d'une anomalie radiologique lors d'un examen radiographique systématique.

- Le plus souvent, cette maladie débute par une broncho - pneumo - pathie fébrile, comme ce fut le cas de notre malade, mais, cédant mal au traitement institué, et volontiers récidivante.

- Parfois la maladie se traduit d'emblée par l'un de ses signes fonctionnels essentiels qu'est la dyspnée d'effort, qui inquiète le malade et l'amène à consulter. C'est alors que l'on découvre une image anormale souvent déjà importante. Cette dyspnée survenant à l'effort au début de la maladie devient ensuite permanente et s'accompagne de cyanose, et parfois d'hippocratisme digital.

Les autres signes fonctionnels sont:

la toux, non productive parfois, ramenant souvent une expectoration blanche ou jaunâtre

parfois des douleurs thoraciques, des hemoptysies, rares.

- Les signes physiques de cette affection sont pauvres, contrastant avec l'importance des signes radiologiques. Ils se traduisent par quelques râles épars dans les champs pulmonaires.

- - Les signes généraux sont peu marqués au début: asthénie, anorexie, amaigrissement.

II/ L'examen radiographique est plus significatif, mais non pathognomonique:

- Au début, c'est un aspect réticulo - nodulaire, classiquement à prédominance péri - hilaire, en ailes de papillon. Ce sont des opacités fines, duveteuses, diffuses, réalisant un aspect d'oedème pulmonaire.
Les extrêmes bases et les sommets sont le plus souvent respectés.
Il n'y a pas d'adénopathie médiastinale, pas de calcifications.
Les atteintes pleurales sont très rares, les pneumothorax spontanés excep - tionnels.
L'atteinte unilatérale n'est pas rare, comme en témoigne l'observation de notre malade.

- Les images radiographiques varient au cours de l'évolution:

dans certains cas, il peut y avoir un nettoyage rapide.
Dans d'autres cas, l'image peut rester stable pendant des mois puis s'étendre ensuite alors que s'aggrave la dyspnée.
Mais parfois, l'image peut disparaître et se fixer dans un autre territoire, réalisant ainsi un tableau d'infiltrats labiles. Ce fut le cas de notre malade qui présenta d'abord un infiltrat du champ gauche, puis une extension des images au champ droit, puis un nettoyage de l'image gauche alors que les anomalies s'étendaient à droite.

III/ Les épreuves fonctionnelles respiratoires montrent avant tout un syndrome restrictif:

abaissement de la capacité vitale, du volume résiduel et de la capacité pulmonaire totale

en revanche, les débits sont conservés: V E M S et coefficient de Tiffeneau

Chez notre malade, la capacité vitale est restée normale pendant une bonne partie de l'évolution. Mais ce sujet étant un grand sportif, peut - être avait - il une capacité pulmonaire au - dessus de la normale avant sa maladie.

Ces données ventilatoires s'expliquent par la mise hors circuit d'un certain nombre d'alvéoles encombrés par le matériel protéinacé.

L'étude des gaz du sang montre une désaturation oxyhémoglobinique, parfois dès le repos, s'accentuant à l'effort. Bien souvent la resaturation n'est qu'incomplète lorsque le malade respire de l'oxygène pur. Ce trouble réel de la diffusion, en rapport avec les modifications de la barrière air - sang, est confirmé par la mesure de la diffusion par la méthode à l'oxygène ou à l'oxyde de carbone. Certains auteurs ont rapporté des cas où il y avait un bloc alvéolo - capillaire avec un gradient d'oxygène important. Ce bloc alvéolo - capillaire, allant parfois jusqu'au shunt artério - veineux s'explique par la mise hors circuit des alvéoles encombrés par la substance protéinacée, alors que la perfusion vasculaire persiste.

IV/ Les autres examens complémentaires n'apportent pas d'élément diagnostic.

- Les constantes sanguines sont normales

. La polyglobulie n'est qu'un reflet de l'insuffisance respiratoire.

. L'hyperleucocytose avec polynucléose est le témoin d'une surinfection, ainsi d'ailleurs que la V S qui est le plus souvent normale en dehors de ces épisodes infectieux.

. Le taux des lipides s'élèverait pour certains auteurs au cours des nettoyages radiologiques, évoquant ainsi une résorption

des dépôts alvéolaires. Le taux du cholestérol resterait alors normal.

. Ramirez - Rivera signale une augmentation du taux des lactïcodeshydrogénases qui diminuerait lors de l'évolution favorable de la maladie, ou lors des lavages pulmonaires.

. Du point de vue immunologique, seuls, Miech et coll. ont retrouvé la présence d'un anticorps anti - poumon.

. Toutes les recherches bactériologiques, virales, parasi - taires et mycologiques sont restées négatives jusqu'à ce jour. La présence de candida albicans ou de nocardiose ne révèlerait qu'une surinfection, fréquente chez ces malades.

. L'étude de l'expectoration a été avancée par certains auteurs comme moyen de diagnostic. Le matériel protéinacé y est parfois décelable sous forme de mottes ou d'amas arrondis. Cependant, il est difficile de distinguer les mucoprotéines anormales de la protéinose des mucines que l'on rencontre dans l'expectoration des bronchopathies chroniques.

V/ En fait, le seul moyen de diagnostic que nous ayons jusqu'à ce jour est l'examen histologique obtenu grâce à la biopsie pulmonaire.

- L'aspect macroscopique du poumon après thoracotomie est déjà évocateur. Le poumon apparait ferme à la palpation, donnant une impression d'induration élastique. Le parenchyme présente des nodules denses et durs, faisant saillie sur le plan de coupe, formant de petites masses gris - jaunâtres d'environ 2 mm de diamètre. Ces masses peuvent confluer en zones indurées d'un diamètre allant jusqu'à 2 cm. La coupe des fragments biopsiques laisse sourdre un liquide d'apparence crémeuse et parfois lactescente.

- L'aspect en microscopie optique est assez caractéristique:
Dans un grand nombre d'alvéoles, la substance protéinacée est le seul élément pathologique. Elle remplit les alvéoles et les canaux alvéolaires en respec - tant parfois leur forme, surtout en périphérie des lésions ou le remplissage n'est qu'incomplet, mais le plus souvent, les alvéoles sont distendus par cette substance amorphe, finement granuleuse ou floculaire, pauci ou acel - lulaire, éosinophile. Au sein de cette substance, on trouve parfois des espaces clairs, lancéolés, traduisant la présence de petits cristaux qui apparaissent biréfringents en lumière polarisée. On y trouve également des corps de structure laminée allant de 2 microns à 70 microns selon les auteurs, et présentant une intensité plus grande de la réaction au PAS. Les corps arrondis denses, semblent être des zones de condensation du matériel protéi - nacé, et sont fortement PAS positifs. Le caractère spécifique de cette substance est sa forte éosinophilie sur les préparations à l'hématine - éosine - safran et sa coloration intense par le PAS (Periodic - Acid - Schiff)

A cet aspect caractéristique s'associent des plages d'alvéolite à cellules spumeuses, rencontrées essentiellement en périphérie des foyers de protéinose. Les vacuoles cytoplasmiques de ces cellules, qui leur donnent cet aspect spumeux, sont formées de lipides se colorant par le Soudan III. C'est dans ces zones d'alvéolite à cellules spumeuses que l'on trouve la plus forte concentration de lipides, ainsi que la présence en grand nombre de cristaux de cholestérol et d'acides gras.

Les septa alvéolaires sont pas ou peu modifiés. Les capillaires alvéolaires semblent également peu modifiés. Cependant certains cas de fibrose interstitielle ont été rapportés par différents auteurs, mais il y a une absence totale d'inflammation véritable.

C'est sur l'aspect des cellules qui tapissent les septa que Rosen a formulé sa conception histogénétique de la maladie. Dans les alvéoles encombrés par la substance protéinacée, les cellules alvéolaires sont le plus souvent aplaties, mais parfois turgescentes, et peuvent même présenter une pédicu - lisation avec vacuolisation et libération des éléments intra - cytoplasmiques. Ce cytoplasme présente des granulations fortement PAS positives.

Burbank et coll. ont décrit une métaplasie cubique du revêtement alvéolaire s'accompagnant d'une discrète fibrose. Williams et coll. ont rapporté un cas où la paroi alvéolaire était formée d'un revêtement continu de cellules turgescentes avec là aussi une discrète fibrose. Pour Payseur et coll., le revêtement alvéolaire peut prendre exceptionnellement un aspect "epidermoïde".

Les ganglions lymphatiques ne montrent aucune atteinte à mettre sur le compte de la protéinose.

VI/ L'évolution de la protéinose alvéolaire est variable, mais le pronostic reste grave.

- Il existe des régressions complètes dans environ un tiers des cas. Elles se traduisent par une régression progressive des images pulmonaires et une disparition de la dyspnée, ainsi qu'une amélioration de l'état général du malade. Depierre et coll., sur 73 cas dénombrent 9 améliorations et 7 guérisons dont un malade de Rosen pour lequel on disposait d'un recul de sept ans. Dans un cas de Fraimow et coll., la guérison a été confirmée par des biopsies pulmonaires en série. Dans la statistique de Davidson et coll., sur les I39 malades étudiés, 34 ont évolué vers la guérison. Enfin, en I966 et en I967, Turiaf et coll., puis Grall et coll. rapportent chacun un cas de protéinose à évolution spontanément résolutive après biopsie pulmonaire. Toutefois, le mécanisme de cette guérison échappe totalement et l'on peut aussi bien parler de guérison spontanée que de succès thérapeutique.

- Dans un peu plus d'un tiers des cas, l'évolution est chronique. La maladie peut rester longtemps stationnaire et être assez bien tolérée. Les images radiologiques restent stables. L'état général est relativement bon en dehors des épisodes infectieux intercurrents. Néanmoins, l'insuffisance respiratoire progressive reste une menace constante et les épisodes infectieux volontiers mycotiques (surtout nocardioses) peuvent entrainer la mort dans un tableau d'insuffisance respiratoire aigüe avec défaillance cardiaque droite.

- Dans un dernier tiers des cas, la maladie est rapidement mortelle par extension du processus pathologique à tout le poumon, entrainant la mort par insuffisance respiratoire. La radiographie montre alors une opacité inhomogène presque totale des deux poumons, respectant seulement les sommets. L'autopsie montre une atteinte exclusivement pulmonaire (sauf pour le cas de Moretti et coll.) avec des poumons lourds, au - dessus de 2 000 g en général, de consistance gélatineuse, et laissant sourdre à la coupe un liquide lactescent ou crémeux. Mais, en fait, environ les deux tiers de ces évolutions défavorables sont dues à des complications infectieuses: asper - gilloses, cryptococcoses et surtout nocardioses.

VII/ On ne connait pas de traitement spécifique réellement efficace de la protéinose alvéolaire. De nombreux produits ont été essayés avec un succès discutable sinon nul: iodure de potassuim, aérosols d'héparine, de strepto - kinase, de streptodornase, d'alphachymotrypsine, d'acétylcystéine. Les corticoïdes seraient inefficaces et, de plus favoriseraient les surinfections.

En revanche, les lavages pulmonaires préconisés par Ramirez - Rivera sembleraient doués d'une réelle efficacité, mais ne sont pas exempts de dangers.

Nous prendrons ici, comme référence de description le lavage publié par Kompalitch et coll.

Le matériel utilisé est une sonde de Gamain et Coby et le liquide de perfu - sion est une solution saline à 9‰ contenant 50 mg d'héparine par litre, légèrement alcaline et hypertonique. Après prémédication et anesthésie locale, la sonde est mise en place et sa position ainsi que l'étanchéité de ses ballonnets sont vérifiés par bronchospirométrie séparée. Après 20 minutes de ventilation en oxygène pur, il y a clampage et dégazage du poumon à laver. Le poumon est ensuite perfusé selon une pression de 40 à 50 cm H20. Le remplissage se fait en 30 secondes à une minute et la quantité de liquide va de I 000 à I 200 ml. Le drainage succède au remplissage et ramène en 5 à 8 minutes une quantité de liquide égale à 60 à 80% de la quantité perfusée. Le liquide restant est évacué dans les heures suivantes par la toux, mais il est possible qu'une quantité non négligeable puisse

diffuser à travers la membrane alvéolaire. L'opération est répétée 3 à 6 fois selon la tolérance clinique et l'aspect du liquide ramené.
Les résultats sont appréciés par:

- la radiographie qui montre une amélioration franche de l'image par rapport à l'image primitive.

- les épreuves fonctionnelles respiratoires qui, pour l'équipe de Kompalitch n'ont montré aucune variation significative.

- les mesures de la capacité de diffusion ont montré une amélioration très nette après lavage.

- l'hypoxémie fut corrigée dès le premier lavage, mais incomplètement. Les auteurs pensent que cette correction incomplète est due à la fibrose débutante constatée histologiquement.

- Le taux des lacticodeshydrogénases a diminué considérablement au cours des différents lavages effectués chez ce malade. Ces constatations rejoindraient celles de Ramirez qui propose ce moyen pour suivre l'évolution de la maladie après lavage pulmonaire.

Ce traitement n'est cependant pas exempt de dangers: fuite de liquide dans le poumon ventilé, saignement, atélectasies survenant immédiatement au décours du lavage, élévation thermique transitoire. A plus long terme, différents auteurs signalent des bronchopathies aigües bactériennes.
L'équipe de Kompalitch a constaté, un mois après le dernier lavage, l'apparition d'un infiltrat tuberculeux en bonne voie de disparition actuellement.

VIII/ On peut trouver des protéinoses alvéolaires associées à d'autres affections.
La substance protéinacée présente les mêmes caractéristiques que dans la maladie de Rosen, mais l'affection évolue dans un cadre différent.

- Chez l'enfant, la protéinose est associée très souvent à un déficit immunitaire: alymphoplasies thymiques, absence ou diminution importante des IgA ou IgM.

- Chez l'adulte, la protéinose alvéolaire peut être associée à une hémopathie: thrombocytopénie vraie avec hyperleucocytose, leucose myéloide chronique, leucémie subaigüe de la lignée granuleuse, splénomégalie myéloïde, anémies aplasiques avec anomalies de la lignée granuleuse, leudopénie chronique avec hypoplasie médullaire de la lignée granuleuse, leucémie subaigüe myélomonocytaire. Il est à souligner que le caractère constant de tous ces cas est l'existence de modifications de la lignée granuleuse. Cependant, pour Delarue et coll., ces désordres hématologiques traduiraient l'existence de déficits immunitaires se manifestant par une altération des propriétés phagocytaires des monocytes circulants. Or pour ces auteurs

le défaut de nettoyage des alvéoles pulmonaires serait dû à un trouble enzymatique des monocytes circulants, trouble transmis aux macrophages qui dérivent de ces monocytes.

- Une forme multiviscérale de cette maladie fut rapportée par Moretti et coll. en I964. Le matériel PAS positif fut retrouvé à l'autopsie dans le foie et les reins, tandis qu'une réaction réticulaire se retrouvait dans les ganglions médiastinaux et axillaires, dans la moelle osseuse et dans le myocarde. Cette forme est surprenante également par son évolution suraigüe fatale en deux mois. Cependant nous émettons un doute sur l'apparte - nance réelle de cette forme à la maladie décrite par Rosen et Liebow.

- Dans la maladie de Rosen, la fibrose des septa peut être présente, mais, elle reste toujours discrète. Or en I962, Brun et coll. rapportent le cas d'une protéinose alvéolaire mortelle dans un tableau d'insuffisance respi - ratoire avec défaillance cardiaque, chez un homme de 72 ans. L'examen histo - logique des poumons montre que la protéinose alvéolaire est associée à une importante fibrose. On est actuellement amené à se demander s'il ne s'agirait pas plutôt d'une fibrose pulmonaire compliquée secondairement de protéinose.

- Rosen avait signalé l'existence de dépôts intra - alvéolaires semblables à la substance protéinacée de la protéinose, au voisinage d'autres lésions pulmonaires. Steer, en I969, observe des lésions de protéinose au voisinage de lésions tuberculeuses. Abelanet et coll. signalent la présence de lésions identiques accompagnant des cancers bronchiques: certaines étaient satellites de tumeurs périphériques et d'autres s'intriquaient à des foyers de pneumonie lipidique situés au - delà de sténoses néoplasiques.

IX/ L'etiologie de cette maladie est encore inconnue.

L'éventail des âges de survenue de cette maladie est très large: elle survient environ de 8 mois à 75 ans, avec un maximum de 25 à 40 ans.

La prédominance masculine est nette: 2,5 hommes pour une femme.

Cette maladie touche surtout la race blanche.

On ne retrouve généralement rien de très particulier dans les anté - cedents des malades: tabagisme, éthylisme ne sont pas plus fréquents qu'ail - leurs.

Certains auteurs, et en particulier Rosen, signalent l'intervention possible d'un agent inconnu qui serait inhalé: gaz toxiques, chlore, vapeurs d'essence, insecticides, bois et matières plastiques. Le rôle de la silice a également été envisagé.

Aucun agent microbien, fungique, ou parasitaire n'a jamais été retrouvé dans les poumons de ces malades. Une parenté entre la protéinose alvéolaire et la pneumonie à Pneumocystis carinii a été un moment évoquée, en raison des dépôts intra - alvéolaires d'allure voisine. Mais, dans la pneumonie à Pneumocystis, on trouve des lésions importantes des septa, et par ailleurs, cette maladie évolue dans un cadre totalement différent: nourrisson prématuré, sujets débilités et sujets à défenses immunitaires réduites.

En fait, la fréquence exacte de cette maladie est difficile à préciser. Cela est dû au fait que seules les formes franchement évolutives ont été diagnostiquées de façon certaine. Les formes frustes ou d'évolution spontanément résolutive restent le plus souvent méconnues.

APPORT DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

I/ Etude de la protéinose alvéolaire en microscopie électronique

Nous rapportons la description publiée par Kuhn Ch. et coll. en I965.

On trouve essentiellement deux constituants dans le matériel protéi - nacé intra - alvéolaire:

. Le fond est finement granuleux et fibrillaire, ressemblant à du plasma sanguin, mais paraissant plus concentré.

. Dans cette substance de fond, on trouve des structures rondes ou ovales, peu denses aux électrons et dont la taille est variable. La majorité de ces structures ont une taille variant de 0,I micron à I micron, mais elles peuvent atteindre parfois 5 microns de diamètre. Ces corps sont soit homogènes, soit formés de lamelles concentriques régulièrement espacées. Leur épaisseur est de 60A et l'intervalle qui les sépare mesure environ 80A. Ces lamelles ont une structure trilaminaire, semblable à celle des membranes cellulaires.

Des pneumocytes membraneux couvrent encore certaines portions des septa alvéolaires, mais la majorité des cellules du revêtement est repré - sentée par les pneumocytes de type II . reconnaissables à leurs microvillosités. à leur réticumum endoplasmique, à leurs ribosomes abondants, et à leurs inclusions lamellaires dites pseudo - myéliniques, entourées d'une seule membrane, et formées de lamelles extrêmement denses aux électrons, irrégu - lièrement espacées. Dans la majeure partie des cas, ces inclusions lamellaires sont semblables en apparence à celles secrétées par les pneumocytes de type II des poumons normaux, dont on voit parfois des images d'excrétion.

Dans la protéinose alvéolaire des inclusions semblables sont retrouvées dans le matériel intra - alvéolaire. Elles se distinguent des structures lamellaires décrites ci - dessus par leur densité plus grande aux électrons, et par l'épaisseur et l'espacement irrégulier de leurs lamelles.

Parmi les cellules éparses dans la substance protéinacée, on trouve quelques pneumocytes granuleux bien préservés, avec leurs inclusions typiques et leurs microvillosités. D'autres cellules sont plus ou moins altérées.

Les pneumocytes granuleux en voie de dégénérescence ont un noyau pycnotique, un cytoplasme dont la densité va en s'accroissant, et des mitochondries gonflées. D'autres cellules sont trop altérées pour pouvoir être identifiées. Ces cellules ont des gouttelettes lipidiques et des figures myéliniques de taille variable dans leur cytoplasme. La membrane de ces cellules est parfois interrompue, permettant ainsi la libération du contenu cellulaire dans l'alvéole.

Beaucoup de cellules libres dans la lumière alvéolaire, en perticulier en périphérie des foyers lésionnels, sont des macrophages, plus grands que les pneumocytes granuleux, ils ont un noyau excentré et contiennent dans leur cytoplasme de nombreuses gouttelettes lipidiques, des figures myéliniques, des vacuoles, ainsi que des granules entourés d'une membrane, probablement de nature lysosomiale. On trouve, en outre, parfois, dans ces macrophages, des vacuoles contenant un matériel identique à celui de la substance protéi - nacée, substance d'apparence lipidique, parfois aussi constatée dans le matériel de fond du cytoplasme. La densité de cette substance est proche de celle du matériel protéinacé, mais, selon Kuhn, on n'y retrouve pas de constituants fibrillaires, ni de structures lamellaires.

Des macrophages bourrés de lipides, et contenant des vacuoles et des figures myéliniques, sont parfois retrouvés sous la membrane basale des septa alvéolaires.

F. Basset, P. Soler, et J. Turiaf se sont surtout intéressés au matériel non cellulaire de la substance protéinacée dans la région centrale des foyers lésionnels. Pour ces auteurs, les reliquats de cellules identifiables sont rares dans le matériel protéinacé et les constituants essentiels de ce matériel sont les formations globuleuses de 0,I à I micron décrites par Kuhn. Elles ont l'aspect d'enroulements membranaires concentriques de type pseudo - myélinique. Elles sont parfois centrées par une gouttelette lipidique ou par un grumeau osmiophile. La taille de ces formations varie de 0,I à 5 microns de diamètre, et la périodicité des structures lamellaires concentriques qui les constituent est de 300A environ. Dans les grains osmiophiles centraux et parfois sur le trajet des lames concentriques, les entassements lamellaires ont une périodicité plus sérrée qui est de 50A environ.

Dans le culot du liquide de lavage, les masses sont moins agglomérées et moins volumineuses. Il s'y ajoute des images grillagées constituées de mailles carrées distantes de 220A environ, et l'épaisseur de leurs limites est de I00A environ. Ces aspects sont semblables aux images d'empreintes

digitales du surfactant décrites par Weibel et coll.
Ces études en microscopie électronique des éléments présents dans le culot du liquide de lavage montrent l'efficacité de cette forme de traitement dans la mesure où celui - ci entraine effectivement une certaine fraction de la substance intra - alvéolaire.

Selon Stoebner et coll., il y aurait une réparation et une régénération au niveau du revêtement alvéolaire.

. La réparation serait assurée par les pneumocytes granuleux dont la forme est modifiée dans le sens d'un étalement et d'un aplatissement. Cette modification de forme leur permettrait d'assurer la continuité du revêtement alvéolaire dont beaucoup d'éléments ont disparu.

. La régénération serait assurée par de grandes cellules claires qui ont toutes les caractéristiques d'éléments jeunes. Au cours de leur maturation, ces cellules subissent des lésions involutives analogues à celles des autres pneumocytes granuleux. Ce fait tendrait à faire penser que les conditions du milieu sont défavorables pour la maturation cellulaire, ainsi que pour le maintien d'un métabolisme cellulaire normal. L'accumulation de débris nécrotiques dans l'alvéole fait penser à un trouble de son évacuation. A partir de ces constatations, les auteurs émettent l'hypothèse d'une maladie auto - entretenue après une a gression d'origine indéterminée.

. Ces auteurs ont également constaté des modifications constantes des capillaires alvéolaires, surtout en bordure des foyers lésionnels. La lumière capillaire est dilatée et le plasma sanguin a le même aspect que la substance de fond du matériel intra - alvéolaire. La paroi de ces capillaires est épaissie. Parfois, les cellules endothéliales s'hyperplasient et leur cytoplasme parait tuméfié. On peut également trouver des débris cellulaires nécrotiques entre l'endothéluim et la basale. Enfin, parfois, des poches liquidiennes décollent par endroits les cellules endothéliales de leur basale et dilatent les espaces inter - cellulaires.

Heppleston et Young en I97I apportent un certain nombre de constatations supplémentaires.

. Le revêtement alvéolaire est surtout formé de pneumocytes granuleux, les rares pneumocytes membraneux, montrent des signes de dégénérescence.

. Les cellules intactes sont exceptionnelles dans la substance intra - alvéolaire. On trouve surtout dans cette substance des formations lamellaires concentriques de 3 microns de diamètre et dont la périodicité est de 20 nm.

Ces formations sont centrées par des masses plus denses ou par des espaces clairs. On trouve également des formations hexagonales rangées côte à côte. Au centre de ces hexagones se trouve un filament dense duquel part parfois un rayonnement de petits filaments, allant jusqu'aux bords de la formation. Sur les coupes transversales, la distance du centre d'un hexagone au centre de l'hexagone voisin est de 80 nm. Sur les coupes longitudinales, ces structures paraissent formées d'une lamelle dense et épaisse d'environ 15 nm, alternant avec une lamelle fine et pâle d'environ 7,5 nm; l'espace entre deux lamelles est de 22,5 nm. La périodicité ainsi réalisée est d'environ 67,5 nm. Là encore, cet aspect rapelle les empreintes digitales du surfactant.

En conclusion, l'élément essentiel de cette substance protéinacée est représentée par les formations membranaires concentriques et par les structures hexagonales décrites par Heppleston, qui sont vraisemblablement secrétées par les pneumocytes granuleux.

II/ Etude en microscopie électronique d'autres lésions comportant des aspects pseudo - protéinacés.

Peu d'études ont été réalisées sur ces aspects. Nous rapportons l'étude publiée par F. Basset, P. Soler et J. Turiaf, qui ont signalé:

- une fibrose interstitielle diffuse:

. En microscopie optique, certains territoires d'un fragment biopsié montrent des alvéoles étroits, non aérés, enclavés au sein de zones denses de fibrose. La lumière de ces alvéoles est occupée par des amas acellulaires, contenant parfois des cristaux biréfringents sur coupes à congélation.

. En microscopie électronique, l'aspect des amas est identique à celui de la substance protéinacée de la protéinose. Cependant, les amas sont plus petits et aucun élément cellulaire ne peut y être reconnu. Les deux types de périodicité des structures lamellaires y sont retrouvés. On trouve parfois dans ces amas des corps feuilletés fortement osmiophiles entourés par des enroulements membranaires concentriques dont la périodicité est de 300A.

- Une pneumonie desquamative:

. En microscopie électronique, les cellules intra - alvéolaires sont nombreuses, associées à des débris cellulaires. On retrouve dans l'alvéole des enroulements membranaires et quelques ébauches de formations pseudo - myéliniques ayant le même aspect et la même périodicité que ceux de la substance intra - alvéolaire de la protéinose. Cependant, ces structures sont plus riches en éléments cellulaires: cellules entières, cellules

fragmentées et débris. Ces cellules peuvent être différenciées par leurs caractères ultrastructuraux en pneumocytes granuleux et en macrophages.

La déduction que l'on peut tirer de cette étude, est qu'il n'existe pas d'image ultrastructurale spécifique de la protéinose alvéolaire, puisque l'on retrouve des images analogues dans les substances pseudo - protéinacées d'autres affections pulmonaires.

III/ Etude en microscopie électronique des protéinoses expérimentales obtenues chez l'animal.

Nous rapporterons les constatations faites par les quatre principales équipes, dans l'ordre chronologique de leur publication.

Paul Gross et Robert T. P. de Tréville, en I968, ont réalisé une expérience consistant à exposer des rats à une atmosphère très empous - siérée par des particules de quartz. La concentration de quartz dans les chambres d'expérience était de 280 mg/m3. Les rats furent exposés II5 jours à raison de 5 jours par semaine et de 6 heures par jour. Un lot de rats fut en même temps traité par la papaïne. Les animaux furent tués environ huit mois après la fin de l'exposition à la poussière de quartz.

Les coupes de poumon ont été étudiées en microscopie optique.

Peu de traces de silicose furent retrouvées dans ces poumons, même chez les rats exposés II5 jours et tués I4 mois après la fin de l'exposition; seuls quelques petits nodules silicotiques purent être mis en évidence.

Les lésions les plus précoces montraient des territoires avec des alvéoles bourrés de macrophages, ne présentant aucun signe de dégénérescence. Ces lésions ressemblaient à celles que l'on retrouve dans la pneumonie desqua - mative. Les septa de ces régions étaient modérément épaissis, mais peuplés de nombreuses cellules. Les capillaires ne pouvaient être identifiés dans ces parois alvéolaires épaissies.

A un stade plus tardif, les alvéoles étaient encombrés par une substance pâle et grumeleuse par endroits, et fortement acidophile en d'autres. Cette substance protéinacée, fortement PAS positive, était tantôt isolée en petits amas, tantôt étalée en larges flaques. On la retrouvait parfois associée à de nombreux macrophages en voie dedégénérescence. Les septa alvéolaires étaient alors fins et peu cellulaires. Du quartz était présent dans cette substance protéinacée, mais, aucune réaction inflammatoire n'était visible.

A un stade ultérieur, les territoires atteints par cette protéinose devenaient moins nombreux. La substance protéinacée devenait plus acido - phile et plus dense, et se fragmentait en morceaux irréguliers dont quelques uns se retrouvaient dans les bronchioles. Les animaux traités par Papaïne présentaient moins de lésions de protéinose.

En I970, B. CORRIN et E. King étudièrent en microscopie électronique les lésions présentées par des poumons de rats soumis à divers empoussiérages massifs. Une première expérience consista à exposer des rats albinos à de la poussière d'aluminuim pendant une durée de cinq mois, soit au total pendant 600 heures. Les animaux furent sacrifiés 6, 7, I0 ou I3 mois après la fin de l'exposition. Une seconde expérience fut réalisée avec des rats Wistar, "pathogen - free", exposés par groupe de trente à un empoussié - rage contenant: du quartz pur, un mélange de 60% de quartz et 5% de cristo - balite, du feldspath. La durée de l'exposition fut de huit mois, soit au total 3 000 heures. Les lésions pulmonaires furent étudiées à différents stades grâce au sacrifice des animaux à intervalles rapprochés, pendant et après l'exposition à la poussière.

Au stade le plus précoce, on note, chez tous les animaux soumis à l'empoussiérage, une augmentation du nombre des macrophages alvéolaires. Cet accroissement du nombre des macrophages est plus marqué chez les animaux qui par la suite développent une protéinose alvéolaire. Ces cellules augmentent en nombre et en taille, et leur cytoplasme se remplit de vacuoles, leur don - nant ainsi un aspect spumeux. L'aspect réalisé est celui de la pneumonie lipidique.

Au stade suivant, les macrophages dont les membranes deviennent indis - tinctes, libèrent un contenu intra - cellulaire faiblement éosinophile et grumeleux dans l'alvéole. On retrouve dans ce matériel libéré des cristaux de cholestérol. Dans de rares cas, on retrouve au niveau des septa, une fibrose interstitielle. Mais le plus souvent, la présence de ce cholestérol n'entraine aucune réaction inflammatoire, et les septa alvéolaires restent fins, sans aucune fibrose, ni infiltration cellulaire.
Le matériel intra - alvéolaire, qui est au début faiblement PAS positif, devient progressivement plus dense et compact et plus fortement positif au PAS. On rétrouve alors l'aspect de la protéinose alvéolaire.

Dans les poumons de rats ne développant pas de protéinose alvéolaire, les macrophages restent normaux, mais contiennent de la poussière de quartz. Ils concentrent ces particules pour former des nodules silicotiques.

Dans les ganglions des rats silicotiques, les macrophages gardent un aspect normal, mais contiennent du quartz. Il semble que l'apparition de la pneumonie lipidique, suivie de la protéinose alvéolaire, inhiberait le déve - loppement d'une silicose. Ceci semble dû au fait que les gros macrophages d'aspect spumeux sont moins mobiles que les petits macrophages normaux retrou - vés dans les lésions silicotiques.

En microscopie électronique, la substance intra - alvéolaire PAS positive et finement granuleuse apparait formée de nombreux corps osmiophiles de 0,2 à 2,5 microns de diamètre. Ces corps osmiophiles sont formés de lamelles souvent disposées concentriquement, d'une épaisseur de 5 nm. Ces structures lamellaires sont les mêmes que celles que l'on peut voir dans les pneumocytes granuleux.
Outre ces structures lamellaires, on retrouve dans les pneumocytes de type II, des vacuoles, et un réticulum endoplasmique abondant. Les surfaces libres portent des microvillosités. Les pneumocytes membraneux ont un aspect normal. De grandes cellules dont le cytoplasme est encombré de structures lamellaires se trouvent dans l'alvéole, mais leur type est diffivilement identifiable. On trouve également dans l'alvéole des macrophages contenant des structures lamellaires. Il apparait clairement, selon les auteurs, que les pneumocytes granuleux sont à l'origine des structures lamellaires.
On ne retrouve pas dans cette étude de pneumocytes granuleux en voie de dégénérescence, ni de pneumocytes desquamant dans la lumière alvéoalire.

En I97I, A. G. Heppleston et A. E. Young publient une étude comparative entre la protéinose humaine et la protéinose expérimentale. Il s'agit de l'étude en microscopie électronique de poumons de rats exposés à de la poussière de quartz et sacrifiés 3 à I9 mois après la fin de l'exposition. Parallèlement l'etude de la protéinose humaine (décrite au chapitre correspondant) est faite sur deux cas de protéinose chez des hommes de 64 et 45 ans.

Chez le rat, les alvéoles sont encombrés par une substance amorphe, granuleuse, éosinophile, et fortement PAS positive.

. Le revêtement alvéolaire varie selon l'importance de l'encombrement intra - alvéolaire. Dans les premiers stades de la maladie, le revêtement est peu modifié, mais est surtout formé de pneumocytes granuleux. Ces pneumocytes contiennent des inclusions, des structures lamellaires de périodicité variable, des mitochondries gonflées, un réticulum endoplasmique modifié, et portent des microvillosités. Il sont parfois hyperplasiques et disposés en deux rangs superposés, ou bien encore étirés et amincis. Ces constatation rejoignent celles faites par Stoebner et coll. sur un cas de protéinose humaine.

A un stade plus tardif, les pneumocytes granuleux sont encore hyperplasiés. Les inclusions osmiophiles sont moins nombreuses, et certaines sont retrouvées en voie d'expulsion, en périphérie de la logette qui les contenait. On trouve des pneumocytes de type II en voie de dégénérescence, libérant leur matériel intra - cytoplasmique dans l'alvéole. On note également des modifi -

cations dégénératives au niveau des quelques pneumocytes membraneux visibles. Ils contiennent des ribosomes, des mitochondries et des vésicules. Leur membrane est parfois peu visible.

La membrane basale des septa alvéolaires est parfois épaissie, mais elle n'est pas interrompue. Les capillaires sont peu touchés par le processus, mais, la membrane basale de leur endothéluim est parfois épaissie.

. Dans la substance intra - alvéolaire, les cellules intactes sont exceptionnelles, mais, on trouve parfois des macrophages généralement en voie de dégénérescence. Certains contiennent des inclusions identiques à celles que l'on retrouve dans les pneumocytes granuleux. Il semble evident que ces inclusions proviennent des pneumocytes de type II, et qu'elles ont été phagocytées par les macrophages. On trouve également des pneumocytes granuleux mal conservés, reconnaissables à leurs microvillosités, à leurs mitochondries et à leurs structures lamellaires.

On trouve différents types de structures lamellaires dans cette sub - stance intra - alvéolaire. Certaines sont rondes, d'environ I micron de diamètre, et très osmiophiles. Elles sont dispersées dans l'alvéole, mais tendent à se concentrer le long du revêtement. D'autres structures ont un aspect grillagé à mailles carrées et on y trouve parfois une triple structure formée par deux lamelles épaisses séparées par une lamelle fine. Entre ces mailles se trouve un filament moins osmiophile et parfois tubulaire d'environ 15 nm. Parfois ces filaments se rangent en carrés séparés par une distance de I5 nm.

On trouve, en outre, chez le rat des particules de quartz éparses ou groupées par deux ou trois dans la substance intra - alvéolaire, ou bien encore adjacentes aux formations à mailles carrées dont l'image est alors interrompue. Le quartz se retrouve aussi dans le cytoplasme de quelques macrophages restants. On n'en retrouve jamais dans les pneumocytes granuleux.

Chez l'homme, on retrouve les mêmes lésions dégénératives au niveau du revêtement alvéolaire que chez le rat.

Dans la substance intra - alvéolaire, on trouve des formations hexagonales rangées côte à côte. Ces structures correspondent aux images grillagées à maille carrée retrouvées chez l'animal. Ces différences de structure sont interprétées par les auteurs, comme étant la même structure de base coupée selon des plans différents. Les auteurs n'ont pas retrouvé chez l'homme de pneumocytes hyperplasiés formant un revêtement multistratifié, comme ils l'ont constaté chez l'animal.

On ne retrouve aucune particule minérale, ni dans l'alvéole, ni dans les cellules.

En I972, G. S. Vijeyaratnam et B. Corrin obtiennent une protéinose alvéolaire chez des rats à qui ils administrent oralement un anti - dépresseur nommé Prondol (Iprindole). L'expérience est réalisée avec des rats agés de 3 mois et pesant I70 g, nourris avec un régime com - prenant l'iprindole à la dose de 0,I% du poids. Des rats d'expérience et des rats témoins furent tués après 3, 4, 6, 9, et I2 mois d'iprindole. Les autres rats furent laissés à ce régime pendant I2 mois et tués 5 mois plus tard. Pendant la durée de l'expérience, les rats étaient en bonne santé et ne montraient aucun signe de détresse respiratoire. Les rats testés ne prirent pas plus de poids que les rats témoins.

. En microscopie optique, après trois mois de traitement, on trouve de nombreuses cellules dans la lumière alvéolaire. L'aspect alors réalisé est celui de la pneumonie desquamative. Toutefois, ces cellules ont un cyto - plasme rempli de vacuoles et sont parfois multinucléées. Le nombre et la taille de ces cellules croît progressivement, et à un stade ultérieur, elles libèrent dans l'alvéole une substance éosinophile, pâle et granulaire. Entre 6 et 9 mois de traitement, de nombreux alvéoles sont remplis par cette substance granulaire, alors que d'autres contiennent encore de nombreuses cellules intactes. Certains alvéoles contiennent ce matériel granulaire avec des cellules qui sont là, en voie de dégénérescence. Le matériel granulaire est faiblement PAS positif.

Après un an de traitement, les alvéoles contiennent une substance très eosino - phile et fortement PAS positive. L'aspect réalisé est alors celui de la protéinose alvéolaire.

Les septa alvéolaires sont épaissis par endroits par un oedème interstitiel et une infiltration cellulaire. Toutefois, cet état n'évolue pas au cours de l'expérience. Dans les territoires où les alvéoles sont encombrés par la substance éosinophile, les septa restent fins et peu infiltrés. On y voit des fibres argyrophiles, mais le collagène est respecté ainsi que le tissu élastique.

Cinq mois après l'arrêt du traitement, les alvéoles sont vides, en dehors de quelques cellules à cytoplasme vacuolisé. Les lésions entrainées par l'admi - nistration per os d'iprindole sont donc réversibles.

. En microscopie électronique, on voit dans les stades les plus précoces, un oedème interstitiel qui n'évolue pas. En quelques endroits, il est associé à une augmentation en nombre des cellules interstitielles qui contiennent de nombreuses mitochondries, des ribosomes et des vacuoles de taille variable. On voit très peu de fibroblastes.

Les cellules endothéliales des capillaires sont modifiées. Elles sont épaissies, leur cytoplasme contient de nombreuses vacuoles, des figures myéliniques, des ribosomes, et un réticulum endoplasmique modifié. Toutefois, l'endothélium

de ces capillaires n'est jamais détruit.

Dans les pneumocytes membraneux, les constituants cytoplasmiques sont gonflés. On y trouve de grandes figures myéliniques et des inclusions osmiophiles, ainsi que de nombreux ribosomes. Les figures myéliniques ressemblent parfois aux structures lamellaires retrouvées dans les pneumocytes granuleux.

Ces pneumocytes de type II ont un nombre augmenté de vacuoles dilatées contenant les structures lamellaires, de nombreux ribosomes libres et un réticulum endoplasmique modifié. Les microvillosités sont proéminentes et les mitochondries sont gonflées. On voit parfois des fentes dans le cyto - plasme.

Après 9 mois de traitement, les pneumocytes granuleux contiennent des inclusions osmiophiles. Toutes ces modifications s'accentuent avec la pour - suite de l'expérience.

A un stade précoce, on voit de nombreuses cellules libres dans les lumières alvéolaires. Elles ont un diamètre de 40 microns et leur cytoplasme contient de nombreuses inclusions de type figures myéliniques. A un stade ultérieur, elles contiennent des inclusions cytoplasmiques pâles identiques à celles que l'on retrouve dans les pneumocytes granuleux. Ces cellules libèrent progressivement leur contenu dans l'alvéole. Lors de la poursuite de l'expé - rience, de nombreux alvéoles contiennent des débris cellulaires et des figures myéliniques. Après un an de traitement, les alvéoles sont remplis de struc - tures lamellaires osmiophiles.

La particularité de cette étude est constituée par les modifications survenant au niveau des pneumocytes membraneux qui contiennent des inclusions lamellaires identiques à celles des pneumocytes granuleux. Les cellules dégé - nérées présentes dans la substance intra - alvéolaire sont phagocytées par les macrophages qui deviennent distendus et n'arrivent pas à atteindre les ganglions lymphatiques, ce qui laisserait supposer que leur mobilité est diminuée. Ils demeurent donc dans l'alvéole où ils finissent par se désin - tégrer, libérant leur contenu dans la lumière alvéolaire et participent ainsi à l'encombrement de l'alvéole.

Il semble que diverses constatations soient communes à ces différentes études:

. En premier lieu, la maladie expérimentale semble, à un stade précoce, prendre l'aspect d'une pneumonie lipidique ou pneumonie desquamative, avec un afflux de macrophages dans les alvéoles, et un certain degré d'oedème interstitiel variable selon les auteurs, mais dans tous les cas, qui n'évolue pas au cours de l'expérimentation. Ces macrophages, normaux au stade

le plus précoce, subissent des modifications dégénératives. Ils prennent un aspect distendu et spumeux et leur cytoplasme contient des corps lamel - laires qui semblent avoir été phagocytés. Ultérieurement la membrane de ces cellules se fragmente, permettant une libération de leur contenu dans l'alvéole. Il semble que ces macrophages distendus par le matériel qu'ils ont phagocyté, aient une mobilité diminuée, ce qui les empêche d'atteindre les ganglions lymphatiques et d'assurer ainsi leur rôle de nettoyage.

. En second lieu,il semble que l'apparition de la protéinose alvéo- laire inhibe le développement d'une silicose. Les macrophages distendus semblent incapables de concentrer sufisamment de quatrz et de l'acheminer vers les ganglions lymphatiques.

. Dans les protéinoses expérimentales, les altérations des pneumo - cytes granuleux sont les mêmes que celles retrouvées dans la maladie humaine spontanée. Ce sont eux qui semblent être à l'origine des constituants de la matière protéinacée.

. Enfin, dans aucun des cas exposés, on ne retrouve de fibrose, ce fait est constaté également dans les protéinoses humaines.

En conclusion de cette étude en microscopie électronique de la protéinose alvéolaire humaine, des aspects pseudo - protéinacés, et des protéinoses expérimentales, on peut dire que les lésions de la maladie décrite par Rosen ne sont pas spécifiques. On les retrouve en effet, dans d'autres maladies pulmonaires ainsi que le montre le travail réalisé par F. Basset et coll.. On retrouve aussi des lésions similaires satellites de cancers pulmonaires ou bronchiques, et de tuberculoses. En outre, ces lésions typiques de la protéinose peuvent être provoquées chez l'animal par exposition à des particules diverses, et même par ingestion de substance chimique telle l'iprindole.

Ces faits conduisent à penser que la protéinose alvéolaire humaine ne serait que le reflet d'une modalité réactionnelle du poumon à une ou plusieurs agressions d'origine encore indéterminée.

APPORT DE L'ETUDE HISTO - CHIMIQUE ET BIOCHIMIQUE

DANS LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE

Nous rapporterons en premier lieu les résultats des études effectuées sur la substance intra - alvéolaire et sur les cellules alvéolaires.

I/ Etudes histochimiques et biochimiques de la substance protéinacée et des cellules du revêtement alvéolaire.

La nature de la substance intra - alvéolaire est encore imparfaitement connue. Elle est composée de différentes fractions: fraction protéique, glucidique et lipidique.

. Peu de travaux ont été réalisés sur la fraction protéique de la substance intra - alvéolaire. Des résidus tyrosine ont été signalés par Rosen et coll. dans leur travail original, et par d'autres auteurs par la suite.On retrouve aussi des résidus d'acides aminés. Les réactions de la tyrosine, du tryptophane, des groupes aminés, des groupes sulfhydriles s'avèrent positives ainsi que les réactions des groupes carboxyliques et de l'histidine.
Cette fraction protéique a été plus étudiée au point de vue chimique à partir des liquides de lavage. Nous la reverrons donc dans le chapitre correspondant.

. La fraction glucidique a été plus étudiée. Cette fraction a les caractéristiques d'une substance polysaccharidique ou glycoprotéique neutre. La PAS positivité est un des éléments essentiels du diagnostic. L'action de l'amylase ne modifie pas la coloration par le réactif de Schiff, ce qui prouve que la réaction n'est pas liée à la présence de glycogène. Les réactions des mucosubstances acides sont négatives: la substance ne se colore pas au bleu alcian, ni par le réactif au fer colloïdal de Mowry, elle ne devient pas métachromatique au bleu de toluidine. Toutefois, certains auteurs font état d'une réaction métachromatique, prouvant la présence de groupements acides. En revanche, près des septa alvéolaires,.on note la présence de petits amas colorés en bleu par la réaction de Mowry et métachromatiques au bleu de toluidine. Ce fait conduit à penser qu'une partie

TABLEAU I

Composition lipidique de la substance protéinacée et des poumons normaux, selon Ramirez - Rivera et Harlan.

	Phospholipides	Cholestérol	Glycérides
Phase progressive	159	10,2	4
PAP mortelle	128	7,2	...
Phase de rémission	103	19	23
Poumons normaux	93 ± 15	15 ± 2	5 ± 0,6

Résultats exprimés en mg/g d'extrait sec.

TABLEAU II

Composition lipidique des liquides de lavage pulmonaires de PAP et de poumons normaux selon Ramirez - Rivera et Mc Clenahan.

		Phospholipides	Cholestérol	Glycérides
Mc Clenahan	PAP	47	38	15
	P. Nl.	75	17	8
Ramirez - R.	PAP	62	27	11

Résultats exprimés en pourcentage du total.

TABLEAU III

Composition en phosphatides de la substance protéinacée et des poumons normaux selon Ramirez - Rivera et Harlan.

	LL	SM	Lec.	PE
Phase progressive	7,5	7	41,2	23,2
PAP mortelle	...	...	...	...
Phase de rémission	0	2,7	48,6	28,7
Poumons normaux	1,3 ± 1,2	6,5 ± 3,5	50,9 ± 7,2	21,4 ± 9,1

Résultats exprimés en pourcentage du total.

LL = Lysolécithine, SM = Sphingomyéline, Lec. = Lécithine

PE = Phosphatidyl éthanolamine.

TABLEAU IV

Composition en phosphatides des liquides de lavage pulmonaires de PAP et de poumons normaux selon Ramirez - Rivera et Harlan, et Mc Clenahan.

		LL	SM	Lec.	PE
Mc Clenahan	PAP	10	16	59	5
	P.Nl.	6	14	51	5
	Sérum	10	19	41	10
Ramirez -R	Ph. Prog.	3,5	10,5	64	7,5
	Rechute	6	14	52	17,5
	Rémission	11	15	37	16

Résulats exprimés en pourcentage du total.

LL = Lysolécithine, SM = Sphingomyéline, Lec. = Lécithine,

PE = Phosphatidyl éthanolamine.

des mucosubstances acides intra et extra - cellulaires se mêle à la substance protéinacée et est responsable des colorations signalées.

La fraction lipidique a été étudiée en détail par J. Ramirez et W. R. Harlan. Les lipides sont augmentés, et cette augmentation porte essentiellement sur les phospholipides et les acides gras. Le composant principal de ces phospholipides est représenté par la dipalmitoyl - lécithine. Ce phospholipide est considéré comme étant responsable des propriétés tensio - actives du surfactant.

Le métabolisme des lipides fut étudié grâce à l'injection d'acides gras marqués. La majeure partie de ces acides gras marqués disparait de la circulation plasmatique en une heure. Ces acides gras sont incorporés dans des complexes lipidiques 60 à 90 minutes après l'injection. Ce sont les phospholipides et principalement la lécithine, qui contiennent le plus de radioactivité. Les triglycérides et le phosphatidyl - ethanolamine en contiennent moins. La radioactivité, au bout d'une heure, est plus importante dans les poumons normaux que dans les poumons atteints de protéinose alvéolaire. La radioactivité dans le plasma est la même chez les sujets sains qu chez les sujets atteints de protéinose. Dans les liquides de lavage de sujets atteints de protéinose, la radioactivité est nettement plus élevée que dans le liquide de lavage de sujets atteints d'une autre maladie bronchique, et la présence de phospholipides radioactifs est beaucoup plus prolongée dans le cas de la protéinose. Il semble donc qu'il y ait un renouvellement plus lent des phospholipides dans les poumons dont les alvéoles sont encombrés de matériel protéinacé.

In vitro, la synthèse d'acides gras à partir d'acétyl - 14 - C - I coenzyme A est plus réduite dans les fragments de tissus pulmonaires provenant de malades atteints de protéinose que dans les fragments de tissus provenant de sujets sains. En revanche, l'incorporation de palmitoyl - 14 - C - 1 coenzyme A dans les phospholipides est la même dans les deux cas. Il n'y a donc pas de modification de ces schémas de synthèse des phospholipides dans la protéinose alvéolaire.

A noter qu'il n'y a pas d'inhibition de l'activité de la lipoprotéine lipase.

Ch. Kuhn et coll. ont réalisé, en I965, des études histo -enzymologiques sur des protéinoses alvéolaires (4 cas). Ils ont noté les faits suivants: les cellules des parois alvéolaires ainsi que les cellules libérées dans l'alvéole possèdent de très fortes activités phosphatasiques alcalines ou acides. Ces activités sont très faibles dans le poumon normal et sont retrouvées seulement dans quelques cellules du revêtement alvéolaire. Les estérases carboxyliques non spécifiques et la béta - glucoronidase sont

également abondantes en particulier dans les cellules intra - alvéolaires. On trouve des granules positifs pour ces enzymes dans la substance protéinacée elle - même. Les cellules du revêtement alvéolaire possèdent de fortes activités pour les enzymes oxydatives, ainsi que pour les NADPH H+ et NADH H+ diaphorases. Ce fait semble indiquer que les pneumocytes granuleux sont métaboliquement plus actifs que normalement et qu'ils élaborent des phospho - lipides et des mucosubstances en quantité supérieure à la normale. Ces substances sont ultérieurement déversées dans l'alvéole où elles constituent le complexe protéines - polysaccharides - lipides qui forme le dépôt intra - alvéolaire pathologique.

. Des mesures de la tension de surface ont été réalisées par ces auteurs à partir de fragments de poumons provenant de sujets atteints de protéinose alvéolaire. Les poumons normaux ont une tension de surface maximum de 45 dynes/cm et une tension minimum de 5 dynes/cm. Les poumons atteints de protéinose ont une tension maximum normale d'environ 48 dynes/cm, mais leur tension de surface minimum est augmentée et est de l'ordre de 22 dynes/cm. Si l'on mélange des fragments de poumons normaux à des fragments de poumons présentant des lésions de protéinose, la tension de surface maximum reste normale, mais la tension de surface minimum augmente aux alentours de 20 dynes/cm. L'activité de surface des poumons normaux est ainsi inhibée par la présence du complexe glucides - protéines - phospholipides des poumons de protéinose.

II/ L'étude chimique des liquides de lavage de poumons de protéinose apporte des renseignements complémentaires concernant la composition du matériel protéinacé. Toutefois, ces études portent surtout sur la fraction protéique de ce matériel.

O. G. Ekindjian, J. C. Jardillier, G. Akoun et J. Agneray, en 1972, ont trouvé lors de l'étude d'un liquide de protéinose, un rapport lécithines sur sphingomyélines inférieur à un. Ce rapport se trouve donc inversé quand on le compare aux résultat habituel, ainsi qu'au résultat trouvé par Ramirez-Rivera et par l'équipe de Kompalitch et coll.

. L'électrophorèse des protéines a montré pour ces auteurs, les résultats suivants: présence d'albumine, présence d'IgG et d'IgA, présence de glycoprotéine acide alpha 1 et de transferrine. En outre, présence d'antitrypsine alpha 1 et traces de la fraction C3 du complément. L'IgM et l'alpha 2 macro glubuline n'ont pas été retrouvées.

Pour ces auteurs, la présence de ces protéines parait plaider en faveur d'un mécanisme transsudatif. L'absence de l'IgM et de macroglobuline pourrait s'expliquer par le poids moléculaire élevé et la grosse taille de ces molécules

qui les empêcheraient ainsi de franchir la barrière capillaire.

. Ces auteurs ont trouvé la présence de nombreux acides aminés, mais le taux de certains de ces acides aminés est bien inférieur à leur taux dans le sérum.

. Une glycoprotéine de mobilité bêta globulinique, colorée par la réaction de Schiff, a été mise en évidence au cours de cette étude, ainsi que des mucopolysaccharides acides.

Pour J. B. McClenahan et coll. le pourcentage de phospholipides dans le matériel protéinacé est la même que chez les sujets témoins. Tous les phospholipides normalement présents sont retrouvés, et on ne note la présence d'aucun phospholipide anormal. La lécithine est le phospholipide prédominant dans la substance protéinacée ainsi que dans le surfactant normal, et son taux y est plus élevé que celui du sérum. Les acides gras et le cholestérol retrouvé dans les liquides de lavage se trouvent présents dans les mêmes proportions que chez les sujets témoins.

. Les protéines: albumine et gamma globuline sont présentes au même taux que dans le sérum.

. L'activité de surface de ces liquides de lavage est dimi - nuée, mais l'adjonction d'alcool éthylique à ce liquide, rend la tension de surface normale en diminuant la tension minimum. Il a été démontré que l'alcool éthylique dissocie les complexes protéines - lipides sans altérer les protéines. Ces auteurs émettent l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'une accumulation intra - alvéolaire de lipides normaux, modifiés secondairement par un facteur inconnu: peut - être le sérum ou le produit de la dégradation cellulaire.

En 1972, G. H. Rupp, K. Wassermann et coll. publient une étude de protéines faite à partir d'un liquide de lavage.

. Le pourcentage d'albumine dans les liquides de lavage provenant de protéinoses, est le même que celui du sérum des malades ayant subi ces lavages pulmonaires, mais ces deux taux sont plus élevés que normal - ment. Les taux de la ceruloplasmine, de la transferrine et de la fraction C3 du complément varient peu chez les sujets atteints de protéinose par rapport aux sujets témoins.

. Le taux de l'IgG est élevé dans le liquide de lavage, ainsi que le taux de l'IgA. La pièce sécrétoire de l'IgA est retrouvée dans tous les liquides de lavage provenant de malades atteints de protéinose. Les taux de l'IgM, ainsi que de l'alpha 2 macroglobuline sont le plus souvent bas, mais parfois, on trouve un taux d'IgM élevé alors que le taux de l'alpha 2 macroglobuline est plus bas dans le liquide de lavage que dans le sérum. Dans un cas de protéinose, le taux de l'IgD est élevé dans le liquide

alors qu'il est bas dans le sérum. Dans deux cas de protéinose, le taux des IgE est moitié moindre dans le liquide que dans le sérum.

. On trouve également dans ces liquides de lavage du fibrinogène, mais aucun antigène spécifique de la protéinose alvéolaire n'a pu être mis en évidence.

. Il semble donc que les IgG soient produites par le poumon ou bien encore apportées par le sérum, et concentrées sur place. L'albumine retrouvée semble être due à un phénomène transsudatif puisque sa concentration dans la substance protéinacée est la même que celle du sérum. Les IgM, dont le poids moléculaire est de 900 000 et l'alpha 2 macro - globuline, dont le poids moléculaire est de 830 000 semblent incapables de traverser la barrière capillaire,ce qui conduit à penser que l'IgM présente dans certains cas dans le matériel protéinacé, pourrait être secrétée par les cellules alvéolaires. Les molécules de plus petit poids moléculaire, comme la transferrine, la céruloplasmine, et la fraction C3 du complément semblent être capables de franchir la barrière capillaire. Quant à l'IgD elle serait synthétisée par le poumon.

En 1973, M. Passero et coll. isolent deux glycoprotéines présentes dans la substance protéinacée, et retrouvées dans le liquide de lavage. Le culot du liquide contenait 50% de protéines. Après extraction par chloro - forme - méthanol, on trouve 91% de protéines et 9% d'hydrates de carbone. L'électrophorèse montre trois bandes dont les poids moléculaires des consti - tuants sont respectivement de 69 000, 62 000 et 36 000. La première bande est constituée par de l'albumine. Les deux autres bandes contiennent les hydrates de carbone. La composition en acides aminés de ces peptides de poids moléculaire 62 000 et 36 000 est semblable. Ces glycoprotéines ne semblent pas provenir du plasma du fait de la présence de glycine en quantité plus importante que dans le sérum, ainsi que de la présence d'hydroxyproline, d'hydroxylysine et de glucose. Par ailleurs, on n'obtient pas de réaction antigène - anticorps quand on met ces glycoprotéines en présence de sérum normal.

Hudson et Spiro ont récemment mis en évidence des glycoprotéines produites par la membrane basale des glomérules rénaux. Ces glycoprotéines ont une composition semblable à celle retrouvée par M. Passero au niveau du poumon. Aussi l'auteur émet - il l'hypothèse que ces glycoprotéines pulmonaires peuvent être produites par la membrane basale des cellules alvéolaires, qui, en microscopie électronique, apparait parfois interrompue. Mais les études de Vracko montrent que la membrane basale des poumons à l'état normal est incapable de produire de telles substances.

En récapitulation de cette étude chimique, le matériel protéinacé apparait constitué de plusieurs fractions:

. La fraction lipidique sous forme de phospholipides dont le constituant essentiel est, selon Ramirez - Rivera et Harlan, la dipal - mithoyl - lécithine, composant essentiel du surfactant, est sécrétée dans le poumon normal, ainsi que dans le poumon atteint de protéinose, par les pneu - mocytes granuleux. La synthèse de ces lipides semble être normale et il ne parait pas y avoir d'inhibition de leur dégradation. Toutefois le rythme de renouvellement de ces phospholipides est plus lent dans la protéinose que dans les poumons sains.
Par ailleurs, ces phospholipides, pourtant riches en dipalmithoyl - lécithine, ne présente aucune activité de surface, et même inhibent l'action du surfactant normal.

. La fraction glucidique est formée de mucosubstances, acides pour certains auteurs. Ces mucosubstances semblent être produites par le poumon.

. La fraction protéique est formée de différents composants:

- certains semblent venir du plasma par un phénomène transsudatif. C'est le cas de l'albumine dont la concentration est la même dans la substance protéinacée que dans le sérum. Cela semble être aussi le cas de particules de poids moléculaire faible comme la transferrine, la céruloplasmine, et la fraction C3 du complément. Le cas de l'IgG reste en suspens. Peut - être vient - elle du plasma pour être concentrée sur place ou bien encore est - elle synthétisée par le poumon?

- certains composants semblent être synthétisés par le poumon. C'est le cas, chez certains sujets, de l'IgM, ainsi que de l'IgD, dont les taux sont élevés dans le matériel protéinacé, mais bas dans le sérum. Cela semble aussi être le cas pour les glycoprotéines découvertes par M. Passero. Ces glycoprotéines sont en effet riches en hydroxyproline, en hydroxylysine, en glycine et en glucose.

On peut émettre l'hypothèse qu'il y a hyperproduction de surfactant normal par les pneumocytes granuleux qui sont hypersécrétoires et riches en enzymes. Ce surfactant normal verrait son action inhibée soit par des substances plasmatiques, soit par des protéines dégradées, soit encore par le produit de dégradation des cellules alvéolaires. Peut - être les trois phénomènes entrent - ils en jeu?

HYPOTHESES PATHOGENIQUES DE LA PROTEINOSE ALVEOLAIRE PULMONAIRE

La cause de cette maladie est encore inconnue et son étio - pathogénie encore bien obscure. Aussi ne rapporterons - nous que des hypothèses.

Pour Rosen et Liebow, la lésion initiale est représentée par la dégé - nérescence et la desquamation des cellules épithéliales de l'alvéole. Pour ces auteurs, les cellules dégénératives forment des amas retrouvés dans la substance intra - alvéolaire. En microscopie électronique, on retrouve en effet des cellules dégénérées dans l'alvéole. Mais toutefois, cette consta - tation n'est pas la preuve que la desquamation constitue bien la lésion ini - tiale.

Pour certains autres auteurs, le fait essentiel de la protéinose est la filtration pathologique de protéines sanguines à travers la barrière air - sang modifiée.

Les études en microscopie électronique effectuées à partir de biopsies humaines, montrent que les foyers d'alvéolite séro - fibrineuse se trouvent surtout en périphérie des foyers de protéinose. De plus, de nombreuses études ultra - structurales ne font pas mention de modifications de la barrière air - sang. Par ailleurs, si chimiquement il a été montré que certaines protéines passent effectivement la barrière air - sang, il semble aussi que la majeure partie des composants de la substance protéinacée est produite par les cellules alvéolaires.

De plus, l'étude des explants organotypiques de poumon humain montre des pneumocytes granuleux d'aspect hypersécrétoires. Les volumineux corps feuil - letés produits par ces cellules sont parfois observés en cours d'excrétion, et en continuité avec des masses lamellaires concentriques. Ce sont ces pneumocytes granuleux qui sont vraisemblablement à l'origine du matériel protéinacé.

Le rôle du facteur anti - atélectasique a été soulevé par Larson et Gordinier en raison des modifications présentées par les pneumocytes granuleux et de la richesse en phospholipides du contenu alvéolaire. Ces auteurs pensent qu'il pourrait s'agir d'une hyperproduction de surfactant, de la production d'un surfactant anormal ou bien encore d'un déficit du mécanisme

de nettoyage alvéolaire. Les travaux de Ramirez - Rivera montrent qu'il n'y a pas de modifications dans la synthèse des lipides par rapport aux sujets témoins. Mais toutefois, ces lipides sont produits en quantité supérieure par rapport aux sujets sains. Ces lipides synthétisés en trop grande quantité paraissent normaux. En outre, la dégradation de ces phospho - lipides parait normale. On ne note pas par ailleurs, de déficit de la lipo - protéine lipase.

Il y a donc bien intervention d'une hyperproduction de surfactant normal. Ce surfactant produit par les cellules du revêtement alvéolaire n'a pas d'action tensio - active, et même il inhibe l'action du surfactant normal. Ce fait serait dû à la présence dans l'alvéole de facteurs sériques trans - sudés et à la présence de débris cellulaires nécrotiques dont l'action inhi - bitrice vis à vis du surfactant est connue.

Troubles de la fonction macrophagique:

Les études expérimentales semblent montrer chez le rat un trouble de cette fonction. En effet, le macrophage, nombreux dans les alvéoles dans les premiers stades de la maladie, semblent bientôt incapables de se mouvoir normalement, ceci du fait de leur distension par des vacuoles et des inclu - sions cytoplasmiques. Leur dégénérescence contribue à l'encombrement de l'alvéole.

Chez l'homme, les formes associées à un déficit immunitaire présentent des troubles de la fonction macrophagique. Ces troubles seraient liés à un déficit enzymatique transmis aux macrophages par les monocytes circulants. En revanche, dans la protéinose alvéolaire pure, les troubles de la fonction macrophagique semblent dus à un phénomène purement local et transitoire. En effet, Ramirez - Rivera a montré par des biopsies pulmonaires répétées, qu'après lavage pulmonaire, on assiste à un afflux de macrophages qui phago - cytent le matériel intra - alvéolaire persistant.

L'étude des explants organotypiques de poumon humain apporte des arguments en faveur de l'hypothèse d'un trouble de la fonction macrophagique. En effet, l'action épuratrice des macrophages ne peut s'exercer puisque l'afflux de ces cellules d'origine extra - pulmonaire ne peut pas se produire. De plus, dans la pneumonie desquamative, les macrophages sont nombreux alors que les enroulements membranaires sont plus rares, bien que les pneumocytes granuleux soient multipliés.

Un mécanisme immunologique pourrait aussi être envisagé: certains cas de protéinose surviennent sur des terrains présentant des déficits immunitaires.

L'hypothèse d'une maladie auto - immune a été émise, mais aucune preuve, à ce jour, n'a été apportée pour confirmer cette hypothèse.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté le cas d'un homme de 40 ans, travaillant à la confection de pneumatiques. Le début de catte maladie se traduit par des épisodes de pneumopathie aigüe fébrile régressant, semble - t - il sans aucun traitement. Plus tardivement apparait la dyspnée à l'effort, qui au cours de l'évolution, deviendra permanente. C'est à l'occasion de l'un de ces épisodes pulmonaires aigus que nous voyons ce malade et qu'une radio - graphie pulmonaire est pratiquée. Cet examen montre un infiltrat réticulo - nodulaire du tiers inférieur du champ pulmonaire gauche. Cette image infil - trative se montrera variable dans sa localisation au cours de l'évolution, comme il est d'ailleurs classique de le voir dans certaines observations.

Les examens complémentaires pratiqués ne donneront aucune orientation diagnostique, mais permettront néanmoins d'éliminer d'autres maladies:

- la tuberculose en premier lieu grâce à la V S normale, aux réactions tuberculiniques négatives et à l'absence constante de BAAR.
- une pneumoconiose grâce à l'interrogatoire qui précise l'absence d'exposition à un risque pneumoconiotique.
- une néoplasie alvéolaire grâce à la bronchoscopie avec biopsie qui sont normales.
- une maladie de Goodpasture évoquée un instant en raison des antécédents rénaux que présentait ce malade. Mais les examens à visée rénale montrent une non évolutivité des lésions à ce niveau.
- une maladie de Besnier - Boeck - Schaumann est éliminée grâce à la biopsie de Daniels et à un test de Kveim négatifs.
- les recherches d'anticorps spécifiques d'une collagénose se sont révélées négatives, éliminant ainsi ce diagnostic.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires pratiquées au début de la maladie et au cours de l'évolution se sont révélées normales, ce qui n'est pas classiquement le cas dans les protéinoses alvéolaires. Toutefois, l'épreuve de diffusion à l'oxyde de carbone s'est montrée diminuée, authentifiant ainsi un trouble réel de la diffusion.

Le diagnostic fut apporté, comme dans tous les cas de protéinoses alvéolaires, par la biopsie pulmonaire. L'examen histologique montrait en effet l'accumulation dans les alvéoles d'une substance granuleuse, fortement

PAS positive, peu cellulaire.

- Divers traitements furent essayés, mais aucun d'eux n'eut de succès probant.

L'étude générale de la protéinose alvéolaire pulmonaire montre qu'il s'agit d'une maladie dont le pronostic est grave puisque un tiers des sujets atteints meurent dans un tableau d'insuffisance respiratoire. La maladie est cliniquement peu parlante, tant en ce qui concerne les signes fonctionnels, généraux que physiques et ce fait contraste avec l'importance des images radio - logiques. Ce contraste est un bon argument de diagnostic. Mais, actuellement, ce diagnostic se fait toujours grâce à la biopsie pulmonaire. Certains auteurs ont proposé l'étude de l'expectoration pour affirmer la maladie. Toutefois, à l'heure actuelle, ce moyen de diagnostic reste encore en suspens.

La cause de cette maladie, heureusement rare, est encore inconnue. Aucun élément bactériologique, fungique, viral ou parasitaire n'a été retrouvé. L'hypothèse a été émise qu'un agent encore inconnu, pénétrant dans les poumons par la voie aérienne, pourrait être responsable des lésions constatées. Les poussières de bois, de matières plastiques, les vapeurs d'essence, de kérosène, sont le plus souvent retenues dans cette optique.

Dans le cadre de l'hypothèse d'une maladie auto - immune, il faut signaler que certaines protéinoses alvéolaires sont associées à des déficits immunitaires, surtout chez l'enfant.

L'étude en microscopie électronique apporte une série de constatations importantes.

- le revêtement alvéolaire est formé essentiellement de pneumocytes granuleux contenant des inclusions lamellaires que l'on retrouve parfois en voie d'excrétion. Les pneumocytes membraneux sont retrouvés surtout en périphérie des foyers lésionnels.

- la substance intra - alvéolaire est formée par un matériel de fond granuleux et fibrillaire, ressemblant à du plasma sanguin. Dans cette substance de fond, on trouve quelques pneumocytes granuleux en voie de dégénérescence, des débris cellulaires non identifiables et quelques macro - phages plus ou moins altérés. On trouve en outre, des formations lamellaires concentriques, de type pseudo - myéliniques, des structures grillagées à mailles carrées, ainsi que des formations hexagonales. Ces formations de structures diverses semblent être secrétées par les pneumocytes granuleux.

L'étude comparative en microscopie électronique de la protéinose et des aspects pseudo - protéinacés, permet de retrouver dans d'autres maladies les mêmes formations lamellaires concentriques typiques

de la maladie de Rosen et Liebow, entre autres, dans la fibrose intersti - tielle et la pneumonie desquamative.
De plus, l'étude des explants organotypiques de poumon humain, cultivés pendant I4 jours, apporte des informations dans le même sens: les cavités alvéolaires sont rétrécies, bordées par des pneumocytes granuleux qui paraissent multipliés, avec des corps feuilletés volumineux, et dont les images d'excrétion sont nombreuses. Les alvéoles les plus étroits sont plus ou moins complètement occupés par des masses de densité inégale aux éléctrons, fusionnées parfois en larges flaques ou formant des amas globuleux indivi - dualisés. Elles sont noyées dans une substance finement granulaire et de faible densité. Ces masses, dans les territoires les plus osmiophiles, ont l'aspect de corps feuilletés hypertrophiques. Dans les territoires les moins osmiophiles, on trouve des images d'enroulement membranaires concentriques ayant l'aspect et la périodicité de celles observées dans la substance protéinacée. De plus, on trouve dans ces masses des images grillagées à mailles carrées, ainsi que des images très voisines des structures hexagonales observées par Heppleston et Young dans une protéinose humaine. on n'observe pas de cellules mortifiées dans les alvéoles de ces explants organotypiques conservés I4 jours.

Il semble donc que ce soient les pneumocytes granuleux qui produisent la lipoprotéine responsables des lésions de la protéinose. On sait par ailleurs. que ce sont eux qui sécrètent la dipalmithoyl - lécithine qui est le consti - tuant principal du surfactant.

On peut obtenir chez le rat des protéinoses expérimentales par inhalation de particules diverses et même par administration per os de substance médicamenteuse (la seule expérience a été réalisée avec l'iprindole Les lésions obtenues sont les mêmes que celles constatées dans la protéinose humaine. Ces maladies expérimentales pourraient venir à l'appui de la thèse selon laquelle l'agent responsable de la protéinose alvéolaire humaine serait une particule inhalée.

Dans tous les cas, ces études en microscopie électronique montrent que les lésions retrouvées dans la protéinose ne sont pas spécifiques de la maladie de Rosen puisqu'elles sont retrouvées en association avec d'autres maladies pulmonaires.

Les études chimiques montrent deux séries de faits:

- les cellules alvéolaires secrètent diverses substances ce qui confirme les constatations faites en microscopie électronique. Parmi ces substances se trouvent les lipides formés surtout de phospholipides dont le constituant essentiel est la dipalmithoyl - lécithine. On trouve également

des mucosubstances neutres et acides, des glycoprotéines, et aussi certaines immunoglobulines telles l'IgM et l'IgD.

- d'autres substances formant le matériel protéinacé semblent provenir d'un phénomène transsudatif. C'est le cas de l'albumine, de la transferrine, de la céruloplasmine, de la fraction C3 du complément et de certains acides aminés.

Par ailleurs ces études ont montré que le schéma de synthèse des lipides est normal, que les lipides synthétisés sont normaux, mais que cette synthèse est augmentée en quantité. Il ne semble pas y avoir d'inhibi - tion du catabolisme des lipides, mais ils ont un renouvellement plus lent que dans les poumons sains.

Cette substance produite par les cellules du revêtement alvéoalire a une composition similaire à celle du surfactant normal, mais elle ne présente pas d'action tensio - active et même, elle inhibe l'action du surfactant normal. Ce fait serait dû à la présence dans cette substance de facteurs sériques transsudés et à la présence de débris cellulaires nécro - tiques, dont l'action inhibitrice vis à vis du surfactant est connue.

Au terme de cette étude de la protéinose alvéolaire pul - monaire, plusieurs hypothèses sont émises:

- Pour Rosen et Liebow, la lésion initiale est la desquamation du revêtement et la dégénérescence des cellules épithéliales.

- Le phénomène transsudatif, mis en avant par certains auteurs, semble secondaire, puisque la majeure partie de la substance protéinacée parait être produite par le poumon et que ce fait se trouve encore confirmé par la microscopie électronique.

- L'hypothèse d'un surfactant anormal ou produit en trop grande quantité semble pouvoir être affirmée grâce aux travaux de Ramirez - Rivera. Cet auteur montre en effet qu'il y a une hyperproduction de lipides normaux. Toutefois, ce surfactant normal pourrait être altéré secondairement par d'autres substances présentes dans le matériel protéinacé tels des composants sériques et des débris cellulaires nécrotiques.

- Les troubles de la fonction macrophagique seraient dus, dans la maladie de Rosen, à un phénomène purement local et transitoire puisque après lavage pulmonaire, on assiste à un afflux de macrophages qui phagocy - tent les particules de matériel protéinacé persistantes. L'étude des explants organotypiques de poumon humain vient à l'appui de cette hypothèse puiqu'il n'y a pas de macrophages d'origine extra - pulmonaire.

En revanche, lorsque la protéinose est associée à un déficit immunitaire, les troubles de la fonction macrophagique paraissent relevér de déficits enzymatiques transmis aux macrophages par les monocytes circulants.

- Peut - être s'agit - il d'une maladie auto - immune, mais aucune preuve n'a encore été apportée pour soutenir cette hypothèse.

En conclusion, et comme le disent Rosen et Liebow, il semble que la protéinose alvéolaire pulmonaire soit le reflet d'une modalité réactionnelle particulière du poumon à une ou plusieurs agressions d'origine encore indéterminée.

_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_o_

BIBLIOGRAPHIE

I - ABELANET R., GANTER P., STOEBNER P., La protéinose Alvéolaire Pulmonaire. Etude morphologique, histochimique et ultrastructurale. Ann. Biol. Clin. 1972, 30, 525.

2 - AKOUN G., DEPIERRE A., AKOUN J., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire. J. Agrégés Fr. 1971, 4, 145.

3 - BASSET G., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire. Poumon et Coeur 1962, 18, 167.

4 - BASSET F., SOLER P., TURIAF J., Etude ultrastructurale du contenu alvéolaire dans la Protéinose Alvéolaire Pulmonaire et dans les pseudo-protéinoses . Ann. Méd. Interne 1973, 124, 279.

5 - BEAL G., NEZELOF C., MEYER B., PAUPE J., VIALANTE J., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire. A propos d'un cas mortel chez un enfant de 3 ans. Annales de pédiatrie 1974, 50, 6, 133.

6 - BRUN J., PERRIN FAYOLLE M., TOMMASI M., QUENTIN R., POZZETTO H., Protéinose Alvéolaire mortelle associée à une fibrose pulmonaire. Rev. Lyon. Méd. 1962, 11, 491.

7 - BOUSSER J., ZITTOUN R., SIGUIER F., GODEAU P., BOUSSER M.G., Leucémie myélomonocytaire et Protéinose Alvéolaire Pulmonaire. Sem. Hop. 1973, 49, 7 , 507.

8 - BURBANK B., MOCRIONE T.G., CUTLER S.S., Pulmonary Alveolar Proteinosis and nocardiosis. Am. J. Med. 1960, 29, I002.

9 - CARRE J.C., DUFRANC P., MOREAU G., Protéinose Alvéolaire et états frontières Poumon et Coeur, 1974, XXX, 2, 127.

10 - CHARPIN J., PAYAN H., LONGEFAIT H., LEBREUIL G., OHRESSER Ph., VALADE G., BOUTIN C., La Protéinose Alvéolaire. A propos de deux nouvelles observations. Poumon et Coeur, I966, 22, 9II.

II - CORRIN B., KING E., Pathogenesis of experimental pulmonary alveolar proteinosis. Thorax G.B. I970, 25, 230.

I2 - DANIGELIS J. A., MARKARIAN B., Pulmonary Alveolar Proteinosis. Including pulmonary electron microscopy.
Amer. J. Dis. Child. I963, II8, 87I.

I3 - DELARUE J., DEPIERRE R., ABELANET R., GANTER P., CHOMETTE G., NGUYEN - NGOC - Guy., La Protéinose Alvéolaire du Poumon.
Presse Méd. Fr. I962, 70, 2735.

I4 - DELARUE J., GANTER P., ABELANET R., Protéinose Alvéolaire Primitive. Etude histologique et histochimique.
Ann. Anat. Pathol. Fr. I962, 7, I57.

I5 - DEPIERRE R., ABELANET R., GANTER P., CHOMETTE G., DELARUE J., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire (observation clinique, constatations histologiques et histochimiques).
J. Fr. Méd. Chir. Thorac. I962, I6, 447.

I6 - DIVERTIE M. D., BROWN A. L ., HARRISON E. G., Pulmonary Alveolar Proteinosis. Two cases studied by electron microscopy.
Amer. J. Med. I966, 40, 351.

I7 - EKINDJIAN O. C., JARDILLIER J. C., AKOUN G., AGNERAY J., Etude biochimique d'un lavage pulmonaire réalisé chez un sujet atteint d'une protéinose alvéolaire.
Ann. Biol. Clin. I972, 30, 233.

I8 - FARCA A., MAHER G., MILLER A., Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Jama., I973, 224, 9, I283.

I9 - FRAIMOW W., CATHCART R. T., KIRSHNER J. J. and TAYLORD R. C. Pulmonary Alveolar Proteinosis. A correlation of pathological and physiological findings in a patient followed - up with serial biopsies of the lung.
Am. J. Med. I960, 28, 458.

20 - FRAIMOW W., CATHCART R., TAYLORD R. C., Physiologic and clinical aspects of Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Ann. Intern. Med. I960, 52, 6, II77.

2I - GAENSLER E., MARKS A., ROBIN E. D., Description physiopathologique de la Protéinose Alvéolaire Pulmonaire.
Poumon et Coeur. I960, I6, I095.

22 - GRALL F., LARROQUE J., HARDELL P., PERSONNE Cl., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire.
J. Fr. Méd. Chir. Thorac. I967, 2I, 233.

23 - GROSS P., R. T. P. de TREVILLE., Alvéolar Proteinosis. Its experimental production in rodents.
Arch. Pathol. U. S. A. I968, 86, 255.

24 - HARRIS J. O., CASTLE J. R., SWENSON E. W., BLOCK A. J., Lobar lavage: therapeutic benefit in pulmonary alveolar filling discorders.
Chest, I974, 65, 6, 655.

25 - HEPPLESTON A. G., et YOUNG A. E., Alveolar Lipo - proteinosis: an ultrastructural comparison of the experimental and human forms.
J. Path. I972, I07, I08.

26 - INGRAM R., NASH G., Diffuse Pulmonary Infiltrates in a 50 year - old woman.
The New Engl. J. of Méd. I974, 29I, 9, 464.

27 - KOMPALITCH M., VINCENT J., THOMAS D., JAGNEUX M., DECROIX G., Traitement par lavages pulmonaires de la protéinose alvéolaire.
Rev. Fr. des Mal. Resp. I973, I - I0, I052.

28 - KOURILSKY R., BEAUREGARD J.,M., PROVOST G., PIERON R., BRILLE D., LEVAM M., SULTAN Y., Nouvelle observation de Protéinose Alvéolaire.
Bul. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris. I963, II4, 835.

29 - KUHN C., GYORKEY F., LEVINE B. E., RAMIREZ - RIVERA J., Pulmonary Alveolar Proteinosis. A study using enzyme histochemistry, electron microscopy and surface tension measurement.
Lab. Invest. U. S. A. I966, I5, 492.

30 - LARSON R. K., and GORDINIER R., Pulmonar Alveolar Proteinosis. Report of six cases, review of the litterature and formulation of a new theory.
Ann. Inter. Med. U. S. A. I965, 62, 292.

3I - Mc CLENAHAN J. B., MUSSENDEN R., Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Arch. Intern. Med. I974, I33, 284.

32 - MIECH G., STOEBNER P., MENIER - CARUS J., MAIER A., WITZ J. P. La Protéinose Alvéolaire. Deux observations avec étude ultrastructurale.
Sem. des Hôp. Paris, I969, 45, 576.

33 - MORETTI G., LEGER H., STAEFFEN J., CATANZANO G., FAVAREL - GARRIGUES J., BROUSSET A., Forme suffocante aigüe de "protéinose" à extension pluri - viscérale.
Presse Méd. Fr. I964, 72, I849.

34 - OLIVA Ph., VOGEL J. H. K., Reactive Pulmonary Hypertension in Alveolar Proteinosis.
Diseases of the Chest, I970, 58, 2, I67.

35 - OUDET P., ROEGEL E., DELAGE J., MARTIN G., Protéinose Alvéolaire Pulmonaire. A propos d'un cas vérifié par biopsie pulmonaire.
J. Fr. Méd. Chir. Thorac. I962, I6, 825.

36 - PASSERO M. A., ROSS W. TYE, KILBURN K. H., and LYNN W. S., Isolation and characterization of two glycoproteins from patients with alveolar proteinosis
Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. I973, 70 - I, 973.

37 - PAYSEUR C. R., KORNWALER B. E., and HYDE L., Pulmonary Alveolar Proteinosis. A progressive diffuse, fatal pulmonary disease.
Am. Rev. Tuberc. I958, 78, 906.

38 - PIBRON R., et DEMAY C., La Protéinose Alvéolaire et son traitement.
Vie Méd. I965, 46, I409.

39 - PLENK H. R., SWIFT S. A., CHAMBERS W.L., PELTZER W. E., Pulmonary Alveolar Proteinosis. A new disease.
Radiology U. S. A. I960, 74, 928.

40 - Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Brit. Med. J. I972, 1, 5797, 395.

41 - RAMIREZ - RIVERA J., Pulmonary Alveolar Proteinosis. Treatment by massive bronchopulmonar lavage.
Arc. Intern. Med. U. S. A. I967, II9, I47.

42 - RAMIREZ - RIVERA J.,and CAMPBELL G. D., Pulmonary Alveolar Proteinosis: endobronchial treatment.
Ann. Intern. Med. I965, 63, 429.

43 - RAMIREZ - RIVERA J., HARLAN W. R. Jr., Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Am. Journ. of Med. I968, 45, 502.

44 - RAMIREZ - RIVERA J., NYKA W. and Mc LAUGHLIN J. S., Pulmonary Alveolar Proteinosis: diagnostic, techniques, and observations.
New Engl. J. Med. I963, 268, I65.

45 - RAY R. L., and SALM R., A fatal case of pulmonary alveolar proteinosis.
Thorax, I962, I7, 257.

46 - RHODES M. L., Mobilization of alveolar lipids. An unusual operative complication in alveolar proteinosis.
Am. Rev. Resp. Dis. I973, I08, 6, I424.

47 - ROSEN S. H., CASTELMAN B., LIEBOW A. A., Pulmonary Alveolar Proteinosis.
New Engl. J. Med. I958, 258, II23.

48 - RUPP G. H., WASSERMAN K., MAKIO OGAWA Ph., HEINER D. C., Bronchopulmonary fluids in pulmonary alveolar proteinosis.
J. Allergy Clin. Immunol. I973, 51 - 4, 227.

49 - SCHIPMAN C., OPPERMANN A., PAGEAULT G., NOIR J., RANFAING J., MARTINET M., GALLINET E., RIGAUD M. L., LEDOUX A., Protéinose alvéolaire.
Ann. Méd. Nancy, I974, pp. 563.

50 - STANSIFER D., BOURGEOIS C., Pulmonary Alveolar Proteinosis. Histochemical observations.
Amer. Clin. Pathol. I965, 44, 539.

51 - STOEBNER P., MIECH G., LEFAKIS P., MAIER A., WITZ J. P., LE GAL Y., Ultrastructure du poumon dans la protéinose alvéolaire à propos de deux cas.
Ann. Anat. Path. Paris, I967, I2 - 3, 287.

52 - SUNDERLAN W. A., KLEIN R., Heparin absorption during heparin - saline lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis.
Chest, I973, 63, 6, I033.

53 - TURIAF J., CHABOT.J., BASSET.F., GAY J., FOURESTIER M., Protéinose alvéolaire à évolution spontanément résolutive.
Poumon et Coeur Fr. I966, 22, 383.

54 - VIJEYARATNAM G. S., and CORRIN B., Pulmonary Alveolar Proteinosis. Developing from desquamative interstitial pneumonia in long term toxicity studies of Iprindole in the rat.
Virchows Arch. Abt. Path. Anat. I973, I - I0, 358.

55 - VRACKO R. Significance of basal lamina for regeneration of injuried lung.
Virchows Arch. I972, 355, 264.

VU, le Président de Thèse
Profeseur TURIAF

Vu, le doyen de la Faculté de
Médecine Lariboisière St - Louis

Etienne FOURNIER

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le Prsésident de l'Université
PARIS VII

Michel ALLIOT